

Neue Beobachtungen zum Problem
der erworbenen Porphyrie

von

WALTER BOHNE

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

NEUE BEOBACHTUNGEN ZUM PROBLEM DER ERWORBENEN PORPHYRIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Walther Böhne

aus

Volmarstein (Ruhr).

1 9 5 9

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. Hans Ley

Correferent: Prof. Dr. Dr. Gustav Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. Kurt Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 3. 1959

Inhaltsübersicht

=====

	Seite
Einleitung	1
Chemismus	2
Auftrennung von Porphyringemischen	2
Bestimmungsmethoden	2
Synthese im Organismus	3
Biologische Wirkungen auf den Organismus	4
Stoffwechsel der Porphyrine	8
Herkunft der ausgeschiedenen Porphyrine	9
Pathologie des Porphyrinstoffwechsels	11
Wirkung der B-Vitamine auf den Porphyrinstoffwechsel	13
Porphyrien	14
Historische Übersicht	15
Porphyria erythropoetica	26
Porphyria hepatica	28
Intermittierend akute Form	28
Cutane und gemischte Form	32
Eigener Fall	36
Anamnese	36
Befund	37
Verlauf	39
Zwischenanamnese	42
Sektionsbefund	44
Epikrise	45
Erörterung des Falles	46
Literaturangaben	I
Lebenslauf	XII

E i n l e i t u n g

=====

Die Porphyrine, ringförmige Tetrapyrrolkörper sind die Grundsubstanz vieler Stoffe, die in die oxydativ-fermentativen Vorgänge im Körper eingreifen. Mit Eisen verbunden bilden sie die Farbstoffkomponente der beiden wichtigen Chromoproteide Hämoglobin und Myoglobin. Sie sind im Warburgschen Atmungsferment enthalten, ebenso in den Cytochromen, in der Katalase und Peroxydase.

Frei kommen die Porphyrine unter normalen Umständen im Körper nur in geringen Mengen vor. Der Körper ist wegen der noch zu erklärenden unvermeidlichen Nebenwirkungen freier Porphyrine bemüht, diese möglichst vollständig und rasch auszuschcheiden.

Das wichtigste, im Körper meist gebrauchte Porphyrin ist das Protoporphyrin. Nach Aufnahme eines Eisenatoms in das Zentrum des Porphyrinrings bildet es das Häm, es ist also die übliche Zwischenstufe auf dem Wege zur Bildung des Häms. Im Versuch läßt Protoporphyrin sich leicht durch Einbringen von sauerstofffreiem Blut in 25 % Salzsäure gewinnen (12). Ebenso entsteht es aus Blutfarbstoff durch bakteriellen Synergismus (54). Auch bei Autolyse von Fleisch und Blut wird es frei.

Lediglich als Fäulnisprodukt des Blutes kommt das Deuteroporphyrin vor. In ihm sind die beiden prosthetischen Vinylgruppen, die das Protoporphyrin enthält, abgesprengt.

Im menschlichen Stuhl kommt außerdem das Mesoporphyrin vor, das dem Deuteroporphyrin sehr ähnlich ist.

Als Ausscheidungsprodukt funktionieren auch das Koproporphyrin I bzw. III, die als Endprodukte des Porphyrinstoffwechsels gelten. Sie entstehen im Darm aus Protoporphyrin und werden zum Teil mit den Fäces ausgeschieden, zum Teil nach Resorption mit dem Urin. Ein Kunstprodukt dagegen ist das Hämatoporphyrin, das in vitro leicht aus Protoporphyrin entsteht. Als natürlich entstehendes Porphyrin ist es nicht bekannt. Es wurde als erstes der Porphyrinkörper entdeckt.

Uroporphyrin wird immer, wenn es in größeren Mengen ausgeschieden wird, als pathognomisch angesehen. Unter normalen Umständen bildet es mit wenigen Gamma nur einen geringen Bruchteil der physiologischen Tagesausscheidung an Porphyrin. Es ist im Gegensatz zu den bisher erwähnten Porphyrinen nicht ätherlöslich.

Chemismus: Je nach Stellung der prosthetischen Gruppen am Tetrapyrrolring sind jeweils vier Isomere eines jeden Porphyrins denkbar, von denen in der Natur nur die Isomere I und III synthetisiert werden. Von diesen beiden wird im Organismus als Hämvorstufe nur das Isomer III verwandt, an dem sich die prosthetischen Gruppen in asymmetrischer Stellung befinden. Das Isomer I erweist sich - wenigstens für den Farbstoffwechsel - als nutzloses Nebenprodukt.

Auftrennung von Porphyringemischen: Sie gelingt einmal nach der schon erwähnten Eigenschaft in ätherlösliche und -unlösliche. Weiter ist eine Differenzierung der ätherlöslichen Porphyrine nach der HCl.-Zahl Willstätters möglich (Zit. n. 12). Gemäß der HCl-Zahl-Definition Willstätters ist diejenige HCl-Konzentration als HCl-Zahl zu bezeichnen, welche bei bestimmten Volumen Äther zu HCl jedesmal $\frac{2}{3}$ des im Äther befindlichen Porphyrins diesem Äther entzieht. Brugsch erwähnt daneben die Differenzierung besonders des Hämato- vom Koproporphyrin mit Hilfe der Fluorimetrie (12). Als Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Isomere hat H. Fischer (37) die Bestimmung der Esterschmelzpunkte angegeben. Neuerdings ist die Kenntlichmachung der Isomere sowohl qualitativ wie quantitativ mit Papierchromatographie durchgeführt worden (56, 57).

Bestimmung: Die Eigenschaft der Fluoreszenz der Porphyrine wurde schon kurz erwähnt. Diese Eigenschaft war den Untersuchern schon um die Mitte des vorigen Jahrhunderts bekannt. Die Farbe des emittierten Lichtes variiert mit dem Lösungsmittel, seinem pH und der Art des untersuchten Porphyrins. Für das Beispiel des Hämatoporphyrins wäre das Orangerot in ammoniakalischer, gelborange in saurer Lösung und karmesinrot in absolutem Alkohol (26). Die Fluoreszenz ist intensiv,

so daß sie zum Nachweis von Spuren des Farbstoffes gebraucht werden kann. Eine Unterscheidung der Isomere ist jedoch nicht möglich (94).

Eine Unterscheidung der Porphyrine und sogar eine quantitative Bestimmung ermöglicht die Kenntnis der Absorptionsspektren. Diese Methode setzt eine sorgfältige Aufarbeitung der porphyrinhaltigen Produkte voraus. Besonders im Infrarot haben die Porphyrine spezielle Absorptionsspektren, während die im Ultraviolett mit denen der hämhaltigen Proteide im großen Ganzen übereinstimmen (36 a, 48 a).

Synthese im Organismus: Der Aufbau der Porphyrinkörper im Organismus erfolgt aus kleinsten Bestandteilen. Erst in neuester Zeit wurde durch Versuche mit markierten Molekülen der Beweis erbracht, daß der Körper unabhängig ist von der Zufuhr exogener Porphyrine und selbst pyrrolhaltiger Vorstufen. Neben Glycocoll ist es Essigsäure, die im Zitronensäurezyklus zu Succinyl-CoA wird und über Delta-Aminolävulinsäure zur Porphobilinogen und Porphyrin führt (99, 89, 90, 91). Dabei stammt der Stickstoff der Pyrrolringe sowie der Kohlenstoff der Methinbrücken und das zwischen beiden liegende Kohlenstoffatom aus dem Glycocoll. Die Versuche mit markiertem Glycocoll ergaben, daß die COOH-Gruppe nicht zur Porphyrinsynthese, wohl aber im Falle des Hämoglobins zum Globinaufbau benutzt wird (44). Die restlichen Bestandteile des Moleküls liefert das aktivierte Succinat. Von Interesse ist dabei die immer noch ungeklärte Frage, wie es zu dem Dualismus zwischen den Isomeren I und III kommt. Interessanterweise steuert das Laktoflavin die Synthese, indem es die biologische Porphyrinsynthese ganz in Richtung des Protoporphyrins drängt, dagegen die Bildung von Koproporphyrin I fast völlig hemmt (97, 100, 101). Soweit bekannt, wird das Koproporphyrin I als Nebenprodukt bei der Hämsynthese mitgebildet, allerdings in verschwindendkleiner Menge (7). Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß bei einer Mehrleistung der Erythropoese ein Ansteigen der physiologischen Koproporphyrinausscheidung zu verzeichnen ist. Das ist der Fall bei Blutungsanämien, hämolytischen Ikterus und Perniciosa, d. h. bei vermehrter Hämoglobin-Produktion. Die Men-

ge des mehrgebildeten Koproporphyrins I ist der vermehrten Blutfarbstoffsynthese verhältnisgleich (31). Die Art der Entstehung ist nach Bingold und Stich (7) ein Zusammentreten von zwei Dipyrromethenen. Eine ähnliche Ansicht haben auch Rhoads und Dobriner geäußert (zit. n. 55). Je nach der Stellung der prosthetischen Gruppen entstehen dann entweder das Isomer I oder III. Eine andere Hypothese nimmt an, daß die gesetzwidrige Einlagerung eines Pyrrolkernes genüge, um die Isomerenreihe I zu bilden (31, 92).

Biologische Wirkungen auf den Organismus: Von den biologischen Wirkungen der Porphyrine auf den Organismus ist die der Lichtsensibilisierung am längsten bekannt (45, 68). Im Tierversuch findet man ödematöse Schwellung von Schnauze und Ohren und Tod unter Zeichen der Lähmung nach Applikation von Hämatoporphyrin an Mäuse (30). Bei Kaninchen werden Gefäßläsionen an den Ohren beschrieben (48). Vannotti fand nach Röntgenbestrahlung einer Ratte, die mit Porphyrin behandelt war, multiple kapilläre Blutaustrittsherde, besonders in Leber und Nebennieren. In einem Selbstversuch (68), bei dem Hämatoporphyrin i. v. gegeben wurde, kam es erst nach Sonnenbestrahlung zur Rötung und schmerzhafter Schwellung der Haut. An einer besonders intensiv bestrahlten Stelle trat eine oberflächliche Nekrose auf, der ein tiefgreifendes Geschwür folgte. Dieses heilte unter starker Narbenbildung ab. Die Narbenhaut war dünn und nur spärlich mit Epithel bedeckt.

Die Wirkung auf den Intestinaltrakt zeigte ein interessanter Versuch (78). Hämato-, Kopro- und Uroporphyrin haben noch in Verdünnungen von 1 : 50 000 eine tonussteigernde Wirkung auf die glatte Muskulatur überlebender Dünndarmstückchen von Meeresschweinchen, Katzen und Kaninchen. Bei Verdünnung von 1 : 25 000 kann bereits eine spastische Kontraktur eintreten, die durch Atropin nicht zu beeinflussen ist.

Interessant ist auch die experimentell bewiesene Wirkung auf die Hypophyse. Hinsberg und Rodewald (121) zeigten im Tierversuch, daß das Porphyrin eine besondere Wirkung auf das Melanophorhormon (MSH) besitzt. Dieses Hormon wird, solange sich das Tier im Dunkeln aufhält, in der Hypophyse gespeichert.

Lichtreize, die durch das Auge aufgenommen werden, regulieren die Bildung und die Ausschüttung des Hormons. Über diese nervöse Regulierung hinaus ist injiziertes Porphyrin in der Lage, auch in der Dunkelheit eine Umwandlung des inaktiven Melanophorenhormons in aktives herbeizuführen. Der Versuch wurde - mit ein- und mehrmaligen Injektionen - an Fröschen, Ratten, Kaninchen und Hunden durchgeführt. An Fröschen waren die Ergebnisse am eindrucksvollsten, denn die Wirkung des Porphyrins äußerte sich in einer Verdunklung der Haut. An hypophysektomierten Tieren trat der Verdunklungseffekt nicht ein. Neben der Änderung der Hautfarbe zeigten die mit toxischen Dosen behandelten Tiere zunächst auf Berührung hin eine krampfartige Starre, die nach einiger Zeit von völliger Erschlaffung abgelöst wurde. Der Tod trat unter heftigen Krämpfen ein. Bei Ratten zeigte sich mit steigenden Hämatoporphyrininjektionen ein Abfall des Melanophorenhormons in der Hypophyse bis auf ein Drittel. Dabei fanden die Autoren einen Stoff im Blut, der das ausgeschüttete Hormon zu inaktivieren vermag. Den gleichen Stoff hatten sie im Blut von carcinomatösen Menschen und Tieren gefunden.

Man schreibt den Porphyrinen eine spezielle hämatopoetische Wirkung zu (92). Bei Kranken mit sekundärer Anämie stellte Hühnerfeld ein Ansteigen der Erythrozytenzahl nach i. v. Gaben von Hämatoporphyrin fest. Die Vermehrung des Hämoglobins war aber nicht eindeutig (52). Vom Chlorophyll berichtete Bürgi ähnliches. Zugleich stellt er fest, daß es eine besonders günstige Wirkung auf die Wundheilung hat (15, 16, 17). Eine andere Wirkung, diesmal eine solche auf das innersekretorische Systems beschreibt Rodewald. Es handelt sich dabei um Versuche an kastrierten weiblichen Mäusen. Bei diesen konnte man durch Gaben von Hämato- und Protoporphyrin Oestrus hervorrufen. Bei höheren Gaben wiederholte sich der Oestrus auch nach Absetzen der Porphyringaben noch einige Male. Aus der letzten Beobachtung schließt Rodewald, daß nicht die Porphyrine direkt, sondern über eine körpereigene östrogene Substanz, die dann noch einige Zeit weiter produziert wird, ihre Wirkung entfalten (79).

Die Porphyrine werden leicht an Proteine adsorbiert. Das konnte Hijmans van den Bergh bei der Ausfällung der Serumeiweiße zeigen (50). Ähnliches fand Vannotti (107) bei der Ausfällung von Eiweiß aus dem Urin im Falle einer Albuminurie. Nach Vannotti ist die Adsorption nicht sehr fest. Der größere Teil des Farbstoffes ist mit dem Globin verbunden.

Die Porphyrine haben eine eigentümliche Affinität zum Calcium. Besonders im Knochengewebe des wachsenden Organismus wird viel Porphyrin abgelagert. Fraenkel machte auf diese Tatsache aufmerksam. Durch die Rotfärbung des Skeletts einer Porphyriepatienten aufmerksam gemacht, spritzte er Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden Hämatoporphyrin ein. Bei den ausgewachsenen Tieren färbten sich nur die Nagezähne rot, soweit es sich um Nagetiere handelte. Die Zähne der Hunde blieben absolut farblos. Die Skelette der ausgewachsenen Tiere blieben ebenfalls farblos, während die der jungen, noch im Wachstum befindlichen, rot angefärbt wurden. Die Beziehung des Porphyrins ausschließlich zum wachsenden Knochengewebe wurde noch deutlicher, als man sah, daß im Experiment bei einem Knochenbruch eines erwachsenen Tieres nur der Callus rot angefärbt wurde, wenn man bei der Heilung Porphyrin gab (38). Tiere, die wenig Porphyrin erhalten, zeigen nur in den Wachstumszonen Porphyrinablagerung. Uroporphyrin hat dabei die stärkste Neigung, sich in den Knochen anzusammeln (37). Emminger und Battistini beweisen in ausführlichen Tierexperimenten, daß Calcium die Porphyrinausscheidung hemmt. Das Calcium wurde dabei Kaninchen während oder nach der Vergiftung durch Blei i. v. und peroral verabreicht. Bei intravenöser Gabe war der Urin porphyrinfrei, die Ausscheidung setzte nach der Unterbrechung der Calciumbehandlung aber sofort wieder ein. Die perorale Verabreichung von Calcium vermochte die Porphyrinausscheidung zwar nicht ganz zum Stillstand zu bringen, setzte sie aber doch erheblich herab (33). Berger und Goldberg (4) fanden bei einem Knaben mit erheblicher Koproporphyrinausscheidung in Harn und Stuhl neben Linsentrübung Fluoreszenz der oberen Schneidezähne,

ein Befund, der durch das Vorhergehende ebenso erklärt wird, wie die Feststellung Vannottis, daß die Skelette neugeborener, an Porphyrie leidender Kinder braunrot gefärbt sind (107).

Stoffwechsel der Porphyrine

Das normalerweise ausgeschiedene Porphyrin ist Koproporphyrin I und III (93). Daneben finden sich wenige Gamma pro die von Uroporphyrin im Harn (20), die aber nicht regelmäßig ausgeschieden werden (107). Die Feststellung der Isomeren zeigt, daß die Isomere der Reihe I in größerer Menge ausgeschieden werden als die der Reihe III (20, 116). Außerdem scheint die Gesamtporphyrinausscheidung mit steigendem Lebensalter abzunehmen. Watson (116) fand bei Gesunden im Alter von 20 - 25 Jahren pro Tag 16 - 89 Gamma Koproporphyrin I und 1,4 - 31,7 Gamma Koproporphyrin III im Urin. Bei 69 - 82jährigen dagegen fand er von Koproporphyrin I 14,7 - 57 Gamma, von Koproporphyrin III 4,5 - 34,3 Gamma. Die Gesamtausscheidung mit dem Urin wird mit maximal 100 Gamma pro 24 Stunden angegeben (50). Nach anderen Untersuchungen schwankt die Porphyrinausscheidung mit der Aufnahme von hämhaltigen Nahrungsmitteln. Brugsch (1935) gibt als Maximum 0,07 - 0,08 mg an (14). Zu ähnlichen Werten kommen Schreuss und Carrié (0,08 - 0,1 mg) (86).

Die Ausscheidung mit den Fäces beträgt nach Brugsch (14) bei nicht zu hämin- und chlorophyllreicher Kost 1,0 - 1,4 mg pro Tag. Die Gesamtporphyrinausscheidung ist auch im Zusammenhang mit dem Körpergewicht untersucht worden (104). Sie beträgt nach den Angaben einer amerikanischen Forschergruppe 0,93 - 0,4 Gamma /kg Körpergewicht. Nach Untersuchungen an Patienten mit Gallen fisteln enthält die Gallenflüssigkeit ein Porphyringemisch, dessen Hauptbestandteile Kopro- und Protoporphyrinen sind (69). Die Konzentration des Koproporphyrins war durchschnittlich 10,07 %, die Nichtkoprotypen machten ca. $\frac{1}{3}$ dieser Menge aus.

Ausscheidungsweg: Die Ausscheidung von Porphyrin mit den Fäces gibt kein genaues Bild über die Produktion dieser Pigmente im Körper. Denn mit der Nahrung werden gewöhnlich größere Mengen von Hämin- und chlorophyllhaltigen Stoffen aufgenommen,

die im Darm zu Porphyrinen umgewandelt werden. Da jedoch schon im Mekonium Porphyrin gefunden wird, und auch in der Gallenflüssigkeit des Erwachsenen eine größere Menge des Farbstoffes vorhanden ist, muß man die Gallenwege als weiteren Ausscheidungsweg annehmen. Das in den Darm abgegebene Porphyrin wird nach Vannotti in den distalen Abschnitten wieder resorbiert, gelangt wieder ins Blut und von dort in die Leber und die Nieren. Vannotti nennt diesen Vorgang den enterohepatischen Kreislauf. Das würde auch das Ansteigen des Harnporphyrins bei hämreicher Kost erklären. Allerdings halten Vannotti selbst und Brugsch (10, 107) die Resorption von Porphyrinen exogenen Ursprungs für zweifelhaft.

Die Leber nimmt für den Porphyrinstoffwechsel eine wichtige Stellung ein. Das zeigen die Änderungen der Porphyrinausscheidung bei verschiedenen Lebererkrankungen. Beim mechanischen Ikterus und mehr noch bei akuter Hepatitis sind die Harnporphyrinwerte deutlich erhöht (10). Die höchsten Porphyrinausscheidungen im Harn fanden sich in Fällen von chronischem Alkoholismus (10). Die vermehrt anfallenden Porphyrine fließen gleichsam über die Nieren ab.

Große Koproporphyrinmengen im Stuhl kommen bei konstitutionellen hämol. Ikterus vor. Nur wenn in diesen Fällen die Ausscheidung über die Leber Schaden leidet, werden die Porphyrine mit dem Urin ausgeschieden. Wie das Schicksal der Porphyrine in der Leber im einzelnen ist, ist noch nicht sicher festgestellt. Immerhin stützt ein Versuch von Hijmans van den Bergh die Annahme, daß die Leber eine zentrale Stellung im Porphyrinumsatz einnimmt. Er zeigte, daß die durchströmte überlebende Leber in der Lage ist, Protoporphyrin, das dem durchströmenden Blut zugesetzt wird, in Koproporphyrin umzusetzen (51).

Herkunft der ausgeschiedenen Porphyrine: Der vom Gesunden ausgeschiedene Anteil von Koproporphyrin I stammt aus dem Aufbau von hämhaltigen Substanzen, wie oben erwähnt wurde. In Fällen von Anämie, bei denen man vor und nach der Behandlung die Ausscheidung von Porphyrinisomeren prüfte, fand

man ein gleichmäßiges Ansteigen der Koproporphyrin-I-Produktion mit der Regeneration der roten Blutkörperchen. Watson fand, daß das Koproporphyrin, das er in den Erythrozyten feststellen konnte, ein außerordentlich feiner Anzeiger für die vom Knochenmark versuchte Hämoglobinsynthese darstellt. Bei Eisenmangelanämie war der Wert für Koproporphyrin niedrig, höher dagegen bei hämol. Anämien (107, 112). Vannotti fand bei einer Patientin mit Uterusblutung, daß die höchste Ausscheidung von Koproporphyrin drei Tage nach dem Maximum der Reticulozyten stattfand. Da die Reticulozyten reich an freiem Protoporphyrin sind, schließt er darauf, daß keine Beziehungen zwischen dem Protoporphyrinspiegel im Blut und der Koproporphyrinausscheidung bestehen. Die Menge des Protoporphyrins im Blut wurde 1939 von Schumm erstmals genauer festgestellt. Er fand im Serum kein Porphyrin, der Gehalt der Erythrozyten schwankt nach seinen Angaben zwischen 11 und 17 Gamma %. Kopro- und andere ätherlösliche Porphyrine fand er nicht im Blut (88). Demgegenüber sind in den letzten Jahren höhere Werte gefunden worden. Der Durchschnitt an freiem Erythrozytenprotoporphyrin wird von Krammer, Cartwright und Wintrobe (60) für gesunde Männer mit 31,3 Gamma/100 ml, für Frauen mit 44,6 Gamma/100 ml angegeben. Die Autoren fanden auch geringe Mengen von freiem Koproporphyrin in den Erythrozyten. (0,76 Gamma bzw. 0,71 Gamma/100 ml im Durchschnitt). Bei Patienten mit chronischen Infekten waren diese Werte erhöht. Ein geringer Teil der ausgeschiedenen Porphyrine stammt auch aus dem Blutfarbstoffabbau (65, 107). Dieser läuft gewöhnlich über die Gallenfarbstoffe: er beginnt mit der Denaturierung des Globins, die eine Reduktion von Sauerstoff zu Peroxyd ermöglicht. Durch Einlagerung des Peroxyds in der Art einer Sauerstoffbrücke in das Häm wird der Tetrapyrrolkörper gesprengt. Der entstehende grüne Farbstoff - Biliverdin - enthält noch Eisen und denaturiertes Globin. Nach deren Abspaltung wird die übrigbleibende Tetrapyrrolkette in der Leber zu Bilirubin hydriert (30). Bei einem geringen Teil des Hämoglobins wird Eisen und Eiweißmolekül abgespalten, ohne daß der Tetrapyrrolring gespalten wird.

Änderungen im Porphyrinstoffwechsel sind nach Brugsch (12) einmal Porphyrien, die später noch ausführlich besprochen werden. Dazu kommen nach Brugsch toxische Störungen, die in den Porphyrinhaushalt eingreifen, sowie sekundäre Störungen, wie Störungen der Darmtätigkeit, der Leberfunktion und des Hämstoffwechsels.

Brugsch nimmt als weiteren Faktor, der besonders bei den toxischen Porphyriurien und den Anämien Bedeutung erhält, die Beteiligung des Reticulendothels an. Von den Porphyriurien bei Vergiftungen ist die Bleivergiftung am bekanntesten. Die Porphyriurie ist geradezu ein obligates Symptom, neben dem Bleisaum, den basophil getüpfelten Erythrozyten und der Anämie. Vigliani und Angeleri (109) fanden im Plasma von Bleikranken Protoporphyrin. Neben der Anreicherung im Blut (im Serum sowohl wie auch in den Erythrozyten) findet auch eine Ansammlung im Knochenmark statt (6). Vannotti zeigte nun im Experiment an Kaninchen, daß nach der Blockade des Reticuloendothels die typischen Vermehrungen von Porphyrin im Knochenmark, Blut und Ausscheidungsprodukten nach Bleivergiftung fehlen. Wenn Blockade und Vergiftung zur gleichen Zeit durchgeführt werden, tritt die Anämie schneller auf, während die basophile Granulierung verlangsamt ist. Bei Bleiintoxikation wird vorwiegend das Isomer III des Koproporphyrins ausgeschieden.

Neben der Bleivergiftung nennt H. Otto (72) eine lange Reihe von Stoffen, die als Gifte vermehrte Porphyrinausscheidung hervorrufen. Neben den Schwermetallen sind es Stoffe, die in der Industrie verwendet werden, Anilinabkömmlinge, Benzolderivate, Tetrachlorkohlenstoff und Phosphor. Aromatische Amine und Nitrokörper scheinen den Hämoglobinabbau pathologisch zu beeinflussen und dadurch zu vermehrter Porphyrinausscheidung zu führen (93, 118), ebenso wie in seltenen Fällen auch Sulfonamide.

Von ganz besonderer Bedeutung ist eine Zahl von Schlafmitteln. Auf die Fähigkeit von Veronal, Sulfonal und Trional, Porphyriurien und geradezu Porphyrien hervorzurufen, wies Günther (45) schon hin. Neuerdings wurde Sedormid als Stoff

festgestellt, der im Experiment regelmäßig Porphyrin hervorruft (19, 95, 118). Stich und Decker (102) fanden, daß Derivate substituierter Allylessigsäuren experimentelle Porphyrie auszulösen vermögen. Sie nehmen an, daß der Abbau der Succinyl-CoA-Verbindung blockiert wird. In den Fällen der Vergiftung mit Sedormid (99) fand sich bei der Autopsie keine Störung der Erythropoese oder der Hämoglobinbildung. Dagegen enthielt die Leber die größten Mengen von Porphyrinen und Porphobilinogen. Das Cytochrom C in der Leber und mehr noch die Leberkatalase waren reduziert.

Der chronische Alkoholismus führt - wahrscheinlich auch infolge der Leberschädigung, die er verursacht - zu einer vermehrten Koproporphyrin-III-Ausscheidung. (113) Die Hauptausscheidung findet 3 - 5 Tage nach dem Exzess statt. Dabei scheint der Alkohol die Neubildung von Porphyrinen anzuregen, nicht das vorhandene zur Ausscheidung zu bringen (105). Die Mehrausscheidung von Porphyrinen tritt bei einigen Infektionskrankheiten ein. Allerdings ist sie kein ständiges Begleitsymptom. Otto (72) beschreibt sie bei Diphtherie und Scharlach. Ebenso ist Porphyrinurie bei Poliomyelitis gefunden worden (71, 105). Vannotti (1954) beobachtete erhöhte Koproporphyrinausscheidung teilweise in Fällen von Pneumonie. Die Porphyrinurie dauerte auch nach Abklingen des Fiebers an, und blieb bis die Lungeninfiltrate verschwunden waren. Nach Vannotti scheint ein Zusammenhang zwischen der Größe der Ausscheidung und der Schwere und Ausdehnung der pulmonalen Läsion zu bestehen. Einen Einfluß auf die Ausscheidung von Koproporphyrin III haben auch Pyriferkuren, wie Schreuss und Carrié feststellten (86).

Blutkrankheiten gehen auch gelegentlich mit Porphyrinurie einher. Für die perniziöse Anämie wurde schon auf diese Tatsache hingewiesen (111). Bei monocytären und lymphatischen Leukämien fanden With und Peterson (123) einen mäßigen Anstieg des Porphyrins im Harn, auch Uroporphyrin in geringen Konzentrationen. Das Auftreten von Uroporphyrin ist allein also noch kein Zeichen von Porphyrie. Das gleiche fanden die Autoren in einigen Fällen bei Cacinomträgern.

Veränderungen und Krankheiten des Intestinaltraktes sind in der Lage, den Porphyrinstoffwechsel zu beeinflussen und die

Ausscheidung von Porphyrinen zu erhöhen. Das ist der Fall, wenn hämhaltige Substanzen in größerer Menge in den Darm gelangen, sei es mit der Nahrung, sei es durch Blutungen im Magendarmkanal. Der erste Fall ist gegenüberdem zweiten harmlos. Er belastet höchstens den entero-hepatischen Kreislauf. Der Ansicht, daß das Vorhandensein von Porphyrinen im Stuhl bei hämfreier Kost ein sicheres Zeichen von Blutungen im Intestinaltrakt sei (8), wird neuerdings widersprochen (12).

Die Höhe der Porphyrinausscheidung in Fällen von Darmblutung ist von mehreren Faktoren abhängig: von der Dauer und der Stärke der Blutung ebenso, wie von der Geschwindigkeit, mit der der Darminhalt den Darm passiert und nicht zuletzt von der Darmflora (12, 107). Welch eine bedeutende Rolle die Darmflora spielt, zeigen Beobachtungen von Urbach (82), der in einigen Fällen von abnormer Darmflora bei Patienten mit Leberschäden schwere Dermatosen beobachtete. Er vermutet als Grund für diese die vermehrt im Darm gebildeten Porphyrine. Die Störung der Darmflora führt Vannotti auch als einen der Gründe an für die exzessive Porphyrinbildung bei der Sprue. Daneben ist die Rückresorption an der Darmwand gehemmt, der enterohepatische Kreislauf also unterbrochen. Endlich ist auch der Umsatz der Porphyrine in der Leber gestört. Ein dritter Grund für die Porphyrinbildung bei Sprue ist die B-Komplex-Hypovitaminose.

Wirkung der B-Vitamine auf den Porphyrinstoffwechsel: Die Wirkung der B-Vitamine auf den Porphyrinstoffwechsel ist sehr vielfältig. Die Wirkung des Laktoflavins auf den Dualismus zwischen den Isomeren wurde schon erwähnt. Neben dieser Funktion - der Hemmung der Koproporphyrin-I-Bildung und Förderung der Protoporphyrinbildung - katalysiert es auch die Eiseneinlagerung in den Tetrapyrrolring (101). Folsäure und Vitamin-B-12 erhöhen - das erste schnell, das zweite langsam - den Koproporphyrin- und Protoporphyrinspiegel im Blut, genauer gesagt: in den Erythrozyten. Unter Folsäuregaben wird die Koproporphyrinausscheidung mit dem Harn erhöht, während Vitamin B12 in dieser Hinsicht wirkungslos bleibt. Nikotinsäure scheint ebenfalls einen Einfluß auf die Bildung von Porphyrinen zu haben. Das geht

aus der Beobachtung hervor, daß bei Pellagra eine erhöhte Porphyrinurie eintritt. Diese geht mit der Heilung der Pellagra durch Nikotinsäure schnell wieder zurück (107).

Porphyrien

Schon einige Male wurde der Name Porphyrie erwähnt. Dieser Name bezeichnet eine Krankheit, die in ihrer Ätiologie noch sehr ungeklärt ist und deren Symptome wenig einheitlich sind. Leitsymptom ist die vermehrte Bildung von Porphyrinen im Körper sowie deren Ausscheidung bzw. Ablagerung in den Geweben. Den zum Teil schon beschriebenen physiologischen Wirkungen dieser Farbstoffe gemäß ergeben sich daraus Veränderungen an der Haut, am Intestinaltrakt und Nervensystem und z. T. auch Störungen des psychischen Verhaltens der Patienten.

Garod sprach gegen Ende des vorigen Jahrhunderts als Ursache für die Erkrankungen einen "enborn error of metabolism" an. Seit Günthers Veröffentlichungen über diese Krankheit ist der Begriff Porphyryismus, einer konstitutionellen Neigung zu dieser Krankheit, immer wieder diskutiert worden. Die häufige Auslösung der Krankheit durch Gifte, besonders Barbiturate, bringt Brugsch (13) zu der Auffassung, daß Übergänge zwischen der Porphyrie und der toxischen Porphyrinurie bestehen, derart, daß auch eine schwache Anlage zur Krankheit durch Einwirkung von Giften zum Ausbruch der Krankheit Anlaß geben kann. Brugsch nennt die Porphyrie eine generalisierte Störung der Hämsynthese, die neben der Leber-Katalase auch noch andere Fermentsysteme und Organe einbezieht. Bei der Vielfalt der Erscheinungen ist eine Einteilung schwer.

Historischer Überblick

=====

Der erste, der sich mit der Systematik der Porphyrrie beschäftigt hat, ist H. Günther gewesen (45). Seine Einteilung richtet sich hauptsächlich nach der Verlaufsform. Er unterscheidet:

I. Hämatoporphyrria acuta mit folgen Symptomen:

Erbrechen, diffus oder im Oberbauch lokalisierte Leibschmerzen, Obstipationen, anormal gefärbter Urin, neurologische Symptome wie Lähmungen an den Extremitäten, Hyperästhesien, Areflexie, aufsteigende "Paresen" (s. Günther) mit Lähmungen des Zwerchfells und der Schlundmuskulatur, epileptiforme Anfälle, Blasen- und Mastdarmlähmungen, Psychische Symptome wie Schlaflosigkeit, Angst, Tobsucht, Delirium.

II. Hämatoporphyrria acuta toxica, durch Schlafmittel, Blei und ähmliche Gifte hervorgerufen. Symptome sind:

Fieber, Hyperhidrose, Pupillenstarre, Zyanose, Anurie, Coma, Exanthem.

III. Hämatoporphyrria chronica mit dem hauptsächlichlichen Symptom der Lichtempfindlichkeit, ohne wesentliche Störungen der Verdauungsorgane und des Nervensystems. Veränderungen der Haut im Sinne von Sklerodermie oder Hydroa aestivale.

IV. Hämatoporphyrria congenita.

Die Symptome zeigen sich in frühester Kindheit und äußern sich in Lichtempfindlichkeit der Haut, Blasenbildung. Später kommt es zu Mutilationen der Ohrmuscheln und Nasenflügel. Die Endphalangen der Finger ankylosieren oder werden auch abgestoßen. Es kommt zur Erblindung durch Leukom.

Es ist das Verdienst Günthers, die Hämatorporphyria congenita als besondere Krankheit erkannt und als solche beschrieben zu haben.

Neben den eigentlichen Porphyriekrankheiten erwähnt Günther eine Anzahl Krankheiten, bei denen es zu Porphyrinurie kommen kann; u. a. verschiedene Infektionen wie Typhus, Peritonitis, Darm- und Lungen-Tbc; daneben Organerkrankungen wie Ulcus ventriculi, Lebercirrhose, Hodkin; außerdem Rheumatismus, Anämia perniciosa.

Da Günther durch Versuche in vitro bekannt war, daß Hämoglobin Porphyrin enthält, und dieses unter normalen Verhältnissen in Spuren von Leber und Nieren ausgeschieden wird, diskutiert er die Möglichkeit, daß das Porphyrin aus dem Blutabbau stammt. Er zieht einen angeborenen Mangel an reduzierenden Fermenten oder eine Schwächung des Organismus in Betracht, die einen normalen Abbau des Porphyrins verhindern. Soweit der vermehrt anfallende Farbstoff nicht durch Leber und Nieren ausgeschieden wird, wird er im Gewebe abgelagert. Günther erwähnt daneben eine Reihe von Autoren, die die Leber für die vermehrte Porphyrinausscheidung verantwortlich machen, da in vielen Fällen von Porphyrinurie die Leber das einzige Organ sei, das Veränderungen zeige.

Günther weist darauf hin, daß die Pathogenese der einzelnen Porphyrien im Dunkel liege. Für die Hämatorporphyria acuta zieht er eine gesteigerte Erregbarkeit im Vagusgebiet durch Enterotoxine in Betracht. Sicher entstünden - so meinte er - während der Obstipationen durch die Koprotasen Toxine.

Günther weist auf den Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Schlafmitteln - wie Sulfonal, Veronal und Trional - und dem Ausbruch der Porphyria acuta toxica hin. Doch sieht er diese Mittel nicht als Ursache an, weil die Fälle von Porphyrie nach Schlafmittelgebrauch kaum ins Gewicht fallen gemessen an der Zahl der Fälle, in denen ohne solche Folgen chronisch Schlafmittel genommen werden.

Günther hatte gefunden, daß die Komplikationen von Seiten des Nervensystems die Prognose der abdominellen Porphyrie sehr verschlechtern.

Von Günther (46) wurde der Begriff "Porphyrismus" geprägt, der bis heute in gewissem Umfang Bedeutung und Gültigkeit für die ätiologischen Betrachtungen behalten hat. Günther verstand darunter die konstitutionelle Bildung und Ausscheidung oder Ablagerung von Porphyrinen bei Individuen neuropatischer (Erregbarkeit, Schlaflosigkeit, Neurosen) oder psychopathischer Veranlagung mit Neigung zur Hautpigmentation.

Zur Therapie schlägt u. a. Günther vor:

Morphin und Opium zur Bekämpfung der Schmerzen; u. U. partielle Vagusresektion, um die abdominellen Erscheinungen zu beeinflussen. Die Lichtempfindlichkeit der Haut sucht er durch Lichtschutzsalben, breitrandige Hüte, Schleier u. ä. zu vermindern.

Das, was Günther zu dieser Zeit sicher bekannt war, war der größte Teil der Symptome der Krankheit; neben den ins Auge fallenden auch einige verstecktere, wie die Hautpigmentation. Er kannte durch Hoppe-Seylers Untersuchungen die Summenformel des Hämatoporphyrins; ferner die Fluoreszenz und das Spektrum. Er hielt Hämatoporphyrin für das einzige im Körper vorkommende und wirksame Porphyrin. Als auslösende Ursache vermutete er eine

Störung im Blutfarbstoffwechsel. Auch erwähnt er die Prädisposition des weiblichen Geschlechtes zur akuten Porphyrrie und zieht wegen der verschiedentlich beobachteten zeitlichen Ko-
inzidenz von Menstruation und Anfall einen Zusammenhang zwischen beiden in Betracht.

Im Gegensatz zu der Einteilung Günthers, die sich nach der Verlaufsform richtet, kommen Micheli und Dominici (68 a) 1931 zu einer ätiologischen Einteilung. Sie stellen die idiopathische Porphyrrie der toxischen Porphyrrie gegenüber und unterscheiden bei der idiopathischen, den Symptomen entsprechend, eine abdominelle, eine nervöse und eine cutane Form.

Die beiden Autoren begründen ihre Klassifizierung damit, daß man den Ausdruck "akut" bei einem Leiden, das sich in denen von ihnen beschriebenen Fällen über 10 bzw. 2 Jahre hinzog, nicht anwenden könne. Außerdem sei ja die Anomalie des Stoffwechsels, die die Grundlage des Porphyrinleidens bilde, angeboren, so daß auch die Bezeichnung "kongenital" zu unsicher sei. Die Autoren sind der Auffassung, daß die Verschiedenheit der klinischen Bilder bei den einzelnen Formen der Krankheit von noch unbekannten Faktoren abhängig sei, wie vielleicht der verschiedenen Verletzungsfähigkeit der Gewebe in den einzelnen Altersperioden und den verschiedenen im Blut anwesenden Porphyrinmengen. Jedoch seien die verschiedenen Bilder Ausdruck ein und derselben Krankheit.

Diese Einteilung hat den Nachteil, daß sie die fließenden Übergänge von der abdominellen zur nervösen, bzw. von der abdominellen zur cutanen Form nicht genügend berücksichtigt.

In der Zwischenzeit hatte H. Fischer (37) die Konstitution der Porphyrine als Tetrapyrrolkörper aufgeklärt. Es hatte sich herausgestellt, daß im Gegensatz zu Günthers Annahme das Hämatoporphyrin nicht im Körper vorkommt. Fischer unterschied zwischen den primär natürlichen Porphyrinen (das sind diejenigen, die er in den Ausscheidungsprodukten und als Farbstoffe bei verschiedenen Tieren fand, Kopro- und Uroporphyrin), und den sekundär natürlichen Porphyrinen, die - wie Fischer sagt, - künstlich auf biologischem Wege erzeugt werden können. Denn Kämmerer (54) hatte gefunden, daß die Darmflora aus Blutfarbstoff ein Porphyrin herstellt, welches Fischer als die vom Eisen freie Farbstoffkomponente des Hämoglobins, das Hämin, identifizierte. Es wurde Protoporphyrin genannt. Fischer synthetisierte zum ersten Mal die vier Isomeren des Koproporphyrins. Seine Untersuchungen ergaben, daß sie sich durch die verschiedenen Schmelzpunkte der Ester voneinander unterscheiden. Ebenso stellte sich heraus, daß in der Natur nur die Isomeren I und III vorkommen; deshalb spricht Fischer von dem Dualismus der Porphyrine.

Borst's (9) Untersuchung des Falles Petry, eines an schwerster kongenitaler Porphyrie leidenden Patienten, ergab, daß Beziehungen zwischen dem Porphyrinstoffwechsel des fetalen und jugendlichen Organismus einerseits und dem Porphyriekranken andererseits bestanden. Es fanden sich porphyrinbeladene Erythroblasten in den embryonalen Blutbildungsstätten, die zum großen Teil phagozytiert wurden. Die Knochen und Zähne von Petry zeigten Porphyrinablagerung, wie das in physiologischer Weise auch bei Feten und Kindern der Fall ist im Gegensatz zu dem Erwach-

senen. Einen ähnlichen Befund hatte schon Günther (45) bei einem Patienten erhoben. Uroporphyrin scheint dabei eine besondere Affinität zum Knochengewebe zu haben. Damit schien der Fall Petry Fischers Hypothese, die kongenitale Porphyrie stelle einen Atavismus dar, zu stützen. -

1931 veröffentlichte P. Sachs (80) einen Bericht über einen deletär verlaufenen Fall von akuter Porphyrie. Die Patientin verspürte die ersten Symptome im Anschluß an eine Geburt. Sachs beobachtete im Urin der Kranken eine "Vorstufe des Uroporphyrins". Es handelte sich dabei wahrscheinlich um das Porphobilinogen, das erst viel später, 1953, in seiner Konstitution als Monopyrrolderivat von Rimington und Mitarbeitern festgestellt wurde.

Schreuss und Carrié (86) bezifferten die physiologische Ausscheidung von Porphyrin auf 0 - 0.1 mg pro Tag. Ihre Beobachtung, daß die Porphyrinausscheidung bei erhöhtem Blutzerfall (Fieber, Hämolyse aus anderen Gründen) steigt, brachte sie zu der Annahme, daß die abgegebenen Porphyrine aus dem Hämoglobin stammen, das in der Leber abgebaut wird.

Schreuss (85) nennt die Fälle, in denen das Isomer III ausgeschieden wird, sekundäre Porphyrien. Er rechnet dazu die physiologische Porphyrinurie; die kongenitale Porphyrie, die einige Fälle umfaßt, in denen Koproporphyrin III ausgeschieden wurde; und die akzidentelle, erworbene Porphyrie bei Anämien, Vergiftungen, Blutzerfall aus anderen Ursachen, Lebererkrankungen.

Dem stehen die primären Porphyrien gegenüber, bei denen das Isomer I ausgeschieden wird. Zu ihnen rechnet Schreuss die

von Günther erstmals beschriebene Krankheit, die kongenitale Porphyrie, und Günthers akute und chronische Porphyrie als akzidentelle Porphyrie.

Diese Klassifizierung hat den Vorteil, daß sie möglichst alle Zustände der Porphyrinurie berücksichtigt. Jedoch unterscheidet sie nicht scharf zwischen Porphyrien einerseits und Porphyrinurien mit bekannter Ursache andererseits. Auch wird es schwer sein, praktisch zwischen primärer und sekundärer kongenitaler Porphyrie zu trennen.

Auf Grund der in dieser Zeit veröffentlichten Arbeiten vermutete man, daß das Porphyrin aus dem Hämoglobinstoffwechsel stammt. Die Konstitutionsformel hatte H. Fischer festgestellt. Es hatte sich erwiesen, daß der Körper imstande ist, Pyrrol zu synthetisieren. Die klinische Erfahrung hatte gezeigt, daß das Hämoglobin beim Zerfall nicht Porphyrin, sondern Gallenfarbstoffe freiläßt. So nahm Fischer an, der Blutaufbau gehe einen ähnlichen Weg. Borst und Königsdorfer hatten im Blut und in erythroblastenähnlichen Leberzellen von Embryonen Porphyrin gefunden und daraus den Schluß gezogen, daß nur im Embryonalleben das Hämoglobin aus Porphyrin synthetisiert würde. Später träte dann der von Fischer vermutete Gallenfarbstoffwechsel an diese Stelle. Bei manchen Krankheiten, bei denen die embryonalen Blutbildungsstätten wieder in Funktion treten, wie bei der Perniciosa, käme es dann zu einem Rückschlag in die embryonale Blutbildung.

Die Affinität der Porphyrine zu den kalkhaltigen Organen gab Anlaß zu der Vermutung, daß sie irgendeine Rolle bei der Verkalkung spielen. Die Lichtsensibilisierung durch Porphyrine war

in verschiedenen Tierversuchen untersucht worden, ohne daß der eigentliche Wirkungsmechanismus aufgeklärt werden konnte. In einem Selbstversuch injizierte sich Meyer-Betz Hämatoporphyrin und erzeugte dadurch an sich selbst eine schwere Photosensibilisierung nach Lichteinwirkung mit schmerzhaftem Ödem an den belichteten Hautstellen.

Hijmans van den Bergh gibt im Zusammenhang mit einem von ihm beschriebenen Fall von cutaner Porphyrie eine Methode zur Untersuchung des Blutes auf Porphyrine an. Das Interessante an diesem Fall ist, daß im Harn das Porphyrin nie wesentlich über die Norm (vom Autor auf 0,1 mg/l angegeben) erhöht war. Dagegen enthielt das Blutserum soviel Porphyrin, daß es schon nach Abzentrifugieren der Blutkörperchen ohne weitere Vorbehandlung fluoroskopisch sichtbar gemacht werden konnte. Mit der Galle wurde in diesem Falle sehr viel Porphyrin vom Typ I ausgeschieden (35 mg Kopro- und 20 mg Protoporphyrin pro Ltr. Duodenalflüssigkeit). Der Autor vermutet als Grund für diesen merkwürdigen Befund eine Insuffizienz der Niere, die vermehrt anfallenden Porphyrine auszuschcheiden, da der Patient eine mäßige Albuminurie aufwies.

Zu einer ähnlichen Einteilung wie Micheli und Dominici kommt Vannotti (108) 1935. Er stellt die primäre und sekundäre Porphyrie gegenüber. Die erstere tritt ohne prämonitorische Zeichen und ohne klinisch oder anamnestische nachweisbare Ursachen auf. Dabei zeigt die abdominelle Form kolikartige Leibschmerzen. Röntgenologisch zeigen sich Dickdarm und Pleum spastisch kontrahiert, während Duodenum und Magen atonisch und dilatiert sind. Ähnliche Befunde hatten schon Günther (46)

und Kammern (54) erhoben. Zur Erklärung des Spasmus führt Vannotti die Untersuchungen von Klee und Reitlinger (78) an. Diese hatten gefunden, daß besonders Koproporphyrin noch in Konzentrationen von 1 : 50 000 tonussteigernd und in Verdünnung von 1 : 25 000 spastisch auf überlebende Darmstückchen von Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen wirken, unabhängig von Lichteinfall, Atropin ist dabei zur Lösung des Spasmus wirkungslos.

Ferner unterscheidet Vannotti noch die neuritische Form mit bulbärer oder ascendierender Paralyse, Schmerzen und Atrophien und psychische Störungen wie Reizbarkeit und Aufregung. Daneben die cutane Form mit Symptomen, wie sie Günther beschrieben hat.

Die sekundäre Porphyrie charakterisiert Vannotti als Disposition zu einer latenten Stoffwechselanomalie, die erst manifest wird durch eine allgemeine Störung oft belangloser Natur (u. a. Infekte, Intoxikationen, vielleicht auch funktionelle Störung eines bestimmten Organsystems).

Vannotti nennt als allgemeine Symptome Hautpigmentation ohne Lichtsensibilität auch bei der nicht cutanen Form, Hypertension und Tachycardie. Für das letztere nimmt er Zusammenhänge mit der Hyperthyreose an. Er stellt die Hypothese auf, daß die Porphyrine als Aktivatoren und Katalysatoren in die oxydativen Vorgänge im Körper eingreifen.

Als eine Besonderheit erwähnt Vannotti die Porphyrinausscheidung bei einer Patientin mit Polyneuritis und Myositis acuta. Er nennt die Erscheinung Myoporphyrurie und nimmt als Pathogenese

an, daß Polyneuritis und Myositis bei einem konstitutionell veranlagten Organismus eine "schwere a-typische celluläre Dysfunktion mit Mobilisierung und Freiwerden des Muskelfarbstoffes aus der Skelettmuskelfaser" bewirken. Der Organismus versuche, diese Stoffe auf natürlichem Wege auszuscheiden und baue das Myohämatin durch Eisenabspaltung zu Koproporphyrin ab, das in der Niere dann zu Uroporphyrin umgewandelt werde. Zur Pathogenese der cutanen Porphyrie meint Vannotti, die Photosensibilität wäre nicht der Qualität, sondern der Quantität der im Gewebe verankerten Porphyrine, sowie der Art der Verankerung zuzuschreiben.

Als Therapievorschläge bringt er Insulin-Traubenzuckerbehandlung, bei Hyperthyreose Beruhigung, Gynergen und Calcium. 1939 wurden die oben erwähnten Versuche von Hinsberg und Rodewald veröffentlicht, die ein Licht auf den Einfluß der Porphyrine auf die Hypophyse werfen (121).

Eine unfreiwillige Wiederholung des Selbstversuches von Meyer-Betz beschreibt Urbach (106). In mehreren Fällen von abnormer Darmflora, z. T. bei Patienten mit Leberschaden, beobachtete er nässende Dermatitisen, Ekzeme, Erytheme und Lichtempfindlichkeit. Er führt das auf die Wirkung des vermehrt im Darm bakteriell gebildeten Porphyrins zurück, das er in der Faeces in großen Mengen nachweisen konnte. Dabei scheint die mehrfach nachgewiesene Leberstörung eine wichtige Rolle beim Zustandekommen der Dermatosen zu spielen. Im Blutserum und in ausgestanzten Hautstückchen der Patienten ließ sich kein Porphyrin nachweisen.

Die Untersuchung von 31 Fällen führte Watson und Mitarbeiter zu einer neuen Auffassung. Sie untersuchten in diesen Fällen neben Harn, Stuhl und Blut auch Lebergewebe und Knochenmark auf Porphyrine und deren Vorstufen. Sie kamen dabei zu folgender Einteilung (83):

1. Porphyria erythropoetica, infantile, lichtempfindliche oder congenitale Form, oft mit hämolytischer Anämie und Hepato-Splenomegalie einhergehend. Die Porphyrinbildung erfolgt in den unreifen Zellen der erythropoetischen Reihe des Knochenmarkes.
2. Porphyria hepatica, oft einhergehend mit Leberdysfunktion oder strukturellen Veränderungen des Leberparenchyms. Die Porphyrinbildung findet in der Leber statt.
 - a) Intermittierend akute Form, charakterisiert durch abdominelle, neurologische und psychische Symptome,
 - b) cutane Form (Porphyria cutanea tarda), charakterisiert durch Lichtempfindlichkeit, keine abdominellen, neurologischen oder psychischen Symptome. Gewöhnlich erst im Erwachsenenalter auftretend.
 - c) Kombinationsform, bei der sowohl Lichtempfindlichkeit als auch abdominelle, neurologische und psychische Symptome auftreten.

Im Falle der photosensiblen Porphyria erythropoetica - der Güntherschen Erkrankung - fand sich abnorme Porphyrinbildung auf der Basis der Normoblastentätigkeit im Knochenmark. Die Milz hatte ebenfalls einen hohen Porphyringehalt, und Splenektomie brachte in den beschriebenen Fällen Besserung bzw. Heilung der Lichtempfindlichkeit.

In der Gruppe der hepatischen Porphyrien stellten Watson und Mitarbeiter einen normalen Porphyringehalt des Knochenmarkes fest. Die Leber dagegen enthielt erhebliche Mengen von Porphyrin. Bei der intermittierend akuten Form war viel Porphobilinogen und weniger fertiges Uroporphyrin enthalten. Bei der cutanen Form waren die Verhältnisse umgekehrt. Bei der gemischten Form war das Verhältnis von Porphyrin zu den Vorprodukten meist den entsprechenden Beschwerden gemäß: Wogen die cutanen Beschwerden vor, fand sich wenig Porphobilinogen, dafür mehr fertiges Porphyrin. Fielen die abdominellen und nervösen Beschwerden stärker ins Gewicht, war das Umgekehrte der Fall (82, 83).

Porphyria erythropoetica.

Diese Krankheit, die Günther'sche Erkrankung, ist extrem selten. Ihr Auftreten in frühester Kindheit wurde schon erwähnt, genauso wie die Lichtempfindlichkeit der Haut. Vannotti (107) fand bei der histologischen Durchuntersuchung eine enorme Ansammlung von Porphyrinen in den Geweben. So nimmt er an, daß die Lichtsensibilität eine Frage der in der Haut abgelagerten Porphyrinquantitäten ist. Vielleicht spielt auch die Art der Verankerung der Pigmente eine Rolle (108). Eine derartige Ablagerung von Porphyrinen kommt bei der *Porphyria hepatica* nicht vor.

Eine andere Ansicht (Fischer und Zerweck, zit. n. 107) ist, daß das braune Pigment, welches bei der akuten Porphyrie die Porphyrine begleitet, eine Schutzwirkung gegen die Photosensibilität hat. Dieses Pigment scheint bei der *Porphyria erythropoetica* zu fehlen oder nicht zur Wirkung zu kommen. Die Störung im Porphyrinstoffwechsel scheint auf die Orte der Hämatopoese beschränkt

zu sein. Das zeigt die Beobachtung von Watson und Mitarbeitern, die eine Ansammlung von Porphyrinen ausschließlich im Knochenmarksausstrich fanden. Auch die häufige Kombination mit hämolytischer Anämie weist darauf hin (2, 43, 82, 83). Die Milzextirpation brachte in einigen Fällen durchschlagenden Erfolg mit Besserung der Hautsymptome und der hämolytischen Anämie. Die Ausscheidung von Porphyrinen ging zwar zurück, blieb jedoch über der Norm. In dem von Gray beschriebenen Fall blieb die Operation nach kurzem Rückgang der Porphyrinausscheidung ohne Einfluß. Das wird vielleicht durch die Annahme von Watson und Mitarbeitern erklärt, nach der die Porphyrie unabhängig von der hämolytischen Anämie besteht und durch sie nur intensiviert wird. Versuche mit markiertem Glycokoll lassen vermuten, daß bei der Porphyria erythropoetica der Prozeß der Hämoglobinsynthese wie auch des -abbaues sehr beschleunigt ist (2). Gray und Mitarbeiter (42) zeigten, daß ein großer Teil der neu gebildeten Blutzellen bei einem Porphyriekranken innerhalb von 20 Tagen zugrunde geht. Es ergab sich geradezu das Bild einer hämolytischen Krise, die durch Zellregeneration kompensiert wurde. Interessant ist, daß die Porphyrinurie sich in völlig normalen Grenzen halten kann, während andererseits deutliche Zeichen der Günther'schen Erkrankung bestehen. In dem von Hijmans van den Bergh (50) beschriebenen Fall bestanden neben den Hautveränderungen Defekte an den Ohrmuscheln und Nasenflügeln. Die Fingerendglieder waren verstümmelt. Der Porphyringehalt des Urins war fast normal, in Stuhl und Serum war er vermehrt.

Einen anderen Fall beschreiben Kosenow und Treibs (59). Sie fanden bei einem Jungen von 12 Jahren die Hautsymptome der Günther'schen Krankheit, jedoch keine vermehrte Porphyrinurie. Dagegen fanden sie einen hohen Prozentsatz von primär fluoreszierenden Erythro- und Reticulozyten.

Nach Vannotti findet man zwar gewöhnlich ein Gemisch von Typen und Isomeren in den Ausscheidungsprodukten; jedoch ist die Günther'sche Erkrankung durch die vorwiegende Ausscheidung von Uroporphyrin I und das Fehlen von Porphobilinogen charakterisiert. Das wird von vielen Untersuchern bestätigt (42, 59, 113).

Der alten Ansicht, daß die Günther'sche Erkrankung einen Rückfall in die embryonale Blutbildung bedeute, steht eine andere gegenüber, die eine Wucherung des farbstoffbildenden Parenchyms annimmt (32). Diese Auffassung wird auch von Kämmerer (55) unterstützt. Eine andere Auffassung sieht den Grund zur Erkrankung in einer gestörten Porphyrinsynthese im Knochenmark. Neben der vermehrten Bildung von Porphyrin I wird auch schon gebildetes Häm abgebaut, ohne daß es in den peripheren Blutkreislauf gelangt ist (42).

Porphyria hepatica.

Intermittierend akute Form: Das klinische Bild dieser Erkrankung ist äußerst vielgestaltig. Als allen Fällen von akuter Porphyrie gemeinsam stellt Dörken (29) nur zwei Eigentümlichkeiten heraus: Die Empfindlichkeit gegen barbitursäurehaltige Medikamente und die Ausscheidung von Porphobilinogen.

Der hereditäre Charakter der Erkrankung ist in vielen Fällen diskutiert worden (24, 68 a, 83, 124). Waldenström (110) konnte in einigen Fällen die dominant vererbte Anlage über drei Generationen verfolgen. Er fand, daß die Krankheitsfälle in Schweden in wenigen, begrenzten Distrikten des Landes gehäuft vorkommen. Es sind Gegenden mit langansässiger bauerlicher Bevölkerung, bei der man Blutsverwandtschaft annehmen muß. Etwas

Ähnliches konnte Vannotti (107) für die Schweiz feststellen. Dean (24) hält es für notwendig, möglichst viele Angehörige des Porphyriekranken zu untersuchen, um möglicherweise latent bestehende Porphyrien frühzeitig genug erkennen zu können, dadurch, daß man eine erhöhte Porphyrinurie feststellt.

Die häufigsten und typischsten Symptome sind die von Seiten des Abdomens. Die Schmerzen sind kolikartig und lassen Gallen- und Nierenkoliken vermuten. In anderen Fällen läßt das Aufhören der Darmgeräusche auf einen Darmverschluß schließen (74, 124). Die Röntgenuntersuchung bringt mit ziemlicher Regelmässigkeit das Bild eines atonisch-dilatierten Magens und Duodenums, während die distalen Abschnitte des Dünndarms spastisch kontrahiert sind (46, 107). In kurzen Segmenten des Dünn- und Dickdarmes finden sich Gasblähungen mit Flüssigkeitsspiegeln (18). Ebenso sind Fälle beschrieben worden, in denen sich die Abdominalbeschwerden mit Uebelkeit und Erbrechen verbanden (49). Die Anfälle sind von verschieden langer Dauer - Stunden bis Tage - . Ebenso sind die beschwerdefreien Intervalle sehr unterschiedlich. Vannotti nennt einen Fall, bei dem der 2. Anfall 17 Jahre nach dem ersten erfolgte.

Die abdominellen Beschwerden werden häufig durch Symptome von Seiten des Nervensystems kompliziert. Diese Symptome sind Hyper- und Analgesien, Störungen der Haut- und Tiefensensibilität und Paresen. Die Lähmungen können aufsteigende Paralysen vom Typ Landry sein und zu Lähmungen der Atemmuskulatur führen (28, 49, 119, 124). Daneben finden sich oft psychische Abnormitäten und Störungen des ZNS. Hysterie (66), schizophrene Zustände (23, 39), Übererregbarkeit (41), Verwirrtheit und Halluzinationen

(28, 41), Epileptische Anfälle (39, 73) werden beschrieben und haben dazu geführt, daß Günther seine schon erwähnte Beschreibung der Konstitution des Porphyrikers gab (46).

Das vegetative Nervensystem ist während des Anfalls im Erregungszustand. Das äußert sich in Tachycardien (1, 21, 84), Blutdruckerhöhung auf Werte von 150 - 180 systolisch (58, 66), Hyperhidrose und Oligurie, sowie Tränen- und Speichelfluß (124).

Trostdorf (124) möchte die bisher genannten Symptome in Reiz- und Ausfallsymptome eingeteilt wissen. Die abdominellen Störungen nennt er Teilerscheinungen der neurovegetativen Fehlsteuerung, zu der auch Hypertension, Tachycardie usw. gehören. In denselben Symptomkreis zieht er die Hyperalgesie der Haut und der tieferen Gewebe ein. Die bisweilen beobachteten plötzlichen Schmerzgefühle durch unvermutete akustische Reize deutet er als Ausdruck der Erregungssteigerung im Thalamus.

Einige Symptome sekundärer Natur sind noch zu erwähnen. In einigen Fällen wurde der Mineralhaushalt der Porphyriepatienten geprüft. Es stellte sich heraus, daß die Na- und Cl.-Werte im Blut häufig erniedrigt sind (1, 23, 49, 62, 75). In einem Fall (1) stellte sich nach der Obduktion heraus, daß die Nebennierenrinde degenerativ verändert war; in einem anderen Fall (23) waren die Nebennieren zwar ohne Besonderheiten, dagegen lag ein Nierenschaden vor.

Vannotti fand in einigen Fällen den Grundumsatz der Porphyriker erhöht. Er macht dafür die Thyreoidea verantwortlich, die er während des Anfalles einige Male vergrößert sah. Daß das inkretorische System vielleicht Einfluß auf die akute Porphyrie

hat und umgekehrt, zeigt auch das häufige zeitliche Zusammen-
treffen von Anfall und Menses (47, 61, 108, 112). Gelegentlich
bricht die Erkrankung auch im Anschluß an eine Geburt aus.

Die braune Pigmentation an den unbedeckten Körperstellen wäh-
rend des Anfalles ist schon häufig und sehr früh beschrieben
worden (46, 120). Über ihre Entstehung ist nichts Sicheres be-
kannt, ebenso nicht, warum sie im Falle der akuten Porphyrie
nie zu Hautlasionen führt (107). Einige Male wurde auch das
Entstehen eines Ikterus während des Porphyrieanfalles geschild-
ert. In einem von Reinwein (77) beschriebenen Fall wurde das
zu Beginn der Erkrankung im Sinne einer Hepatitis gedeutet.
In einem anderen Falle (5) waren zugleich mit dem Ikterus
Zeichen einer Leberschädigung vorhanden, die aber nach Remis-
sion der Porphyrie auch zurückgingen.

Die bei der akuten Porphyrie ausgeschiedenen Porphyrine gehören
zum größeren Teil der Reihe III an. Hauptsächlich wird Uroporphy-
rin ausgeschieden, und zwar in großen Mengen. Vannotti fand nicht
selten Werte von 50 - 100 mg in 24 Stunden. Koproporphyrin er-
reicht gewöhnlich nicht so hohe Werte. Bei dieser Form der Krank-
heit wird ein Teil des Porphyrins manchmal als Zinkkomplex ausge-
schieden (117).

$\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ des Porphyrins kann auch als Chromogen ausgeschieden
werden (34, 35). Das sind reduzierte Leukoverbindungen der Por-
phyrine (14 a), die nach Behandlung mit Jod zum Farbstoff oxy-
diert werden (114, 115). Obligat und beweisend für die akute
Porphyrie ist das Vorhandensein von Porphobilinogen im Urin (29,
95). Dieses ergibt mit dem Ehrlich'schen Reagenz eine intensive
Rotfärbung. Im Gegensatz zu den roten Kondensationsprodukten des

Uro- und Sterkobilinogens geht das des Porphobilinogens nicht in zugesetztes Chloroform über (95). Unter dem Einfluß von Sauerstoff geht Porphobilinogen in Uroporphyrin über (63).

Die Prognose der akuten Porphyrie ist schlecht. Schon Günther stellte die hohe Sterblichkeit fest, besonders wenn Symptome von Seiten des Nervensystems eintraten, weil dann Atemlähmung droht. Markowitz (66) gibt als Durchschnitt in 60 % einen tödlichen Ausgang an; wenn Nervensymptome auftreten, steigt die Mortalität auf 90 %.

Die beiden, von Watson cutane und gemischte genannten Formen, sind weit seltener. Sie haben jedoch zu der vorhergehenden Form enge Beziehungen. Das zeigt eine Mitteilung von Dean und Barnes, die 13 Porphyriefamilien auf das Genaueste untersuchten. Die Krankheitsanlage ließ sich über sechs Generationen zurückverfolgen. Die Untersuchung ergab, daß alle drei Formen der Porphyria hepatica in der Familie vorkamen, wenn auch der akut intermittierende Typ vorherrschte. Interessant war, daß immer wieder Mitglieder der Familien festgestellt wurden, die große Mengen von Porphyrinen bzw. der Vorstufen ausschieden, ohne die Symptome der manifesten Krankheit zu zeigen. Die Hautläsionen traten bevorzugt bei Männern auf und waren bei den erkrankten Frauen leichter. Dagegen wurden die Frauen häufiger von akuten Attacken betroffen (25). Stich und Götz (103) berichten, daß die Hauterscheinungen - in ihrem Fall Blasen - erst bei Druck auf die belichteten Hautstellen auftraten. Porphobilinogen konnte erst nach Eintreten der neurologischen Symptome, die sich in Lähmungen beider Beine und Hyperästhesie äußerten, nachgewiesen werden. Es handelte sich in diesem Fall um die kombinierte Form. In dem von Rimington und Mitarbeitern

(64) beschriebenen Fall, den man wohl auch zur kombinierten Form rechnen muß, da neben Hauterscheinungen nach Art der Hydroa aestivale auch kolikartige Leibscherzen und paroxysmale Hypertension bestanden, war Porphobilinogen erst beim letzten tödlichen Anfall nachzuweisen. Erwähnenswert ist, daß die Leber in vielen Fällen beteiligt ist (3, 64, 82). Es finden sich dann morphologische Veränderungen im Sinne der Cirrhose oder Praecirrhose, oder chronische Hepatitis. Doch können morphologische Veränderungen fehlen und lediglich Proben wie Thymol- und Bromsulftaleintest sowie Prüfung des Esterspiegels eine Leberdysfunktion verraten.

Auch bei der cutanen, wie bei der gemischten hepatischen Porphyrie führen häufig erst barbitursäurehaltige Schlafmittel zum Ausbruch der Erkrankung (22, 53).

Die Prognose der beiden Formen ist im Ganzen nicht so schlecht, wie die der akuten intermittierenden Porphyrie. Der Tod erfolgt häufig durch Infekte, die von Hautläsionen ausgehen (106). Die Therapie der Porphyrien führt nur in wenigen Fällen zu wirklich befriedigenden Resultaten. Bei Lichtempfindlichkeit ist immer noch die von Günther empfohlene Sonnenschutztherapie das beste. Sie besteht in Lichtschutzsalben für Gesicht und Hände und dem Tragen von Handschuhen und breitrandigem Hut im Freien. Für die Porphyria erythropoetica ist nach Watson (2, 82, 83, 122) die Milzextirpation angezeigt, besonders, wenn Zeichen einer vermehrten Hämolyse vorhanden sind. Von anderer Seite wurde der gute Erfolg, den Watson und seine Schule darin sahen, nicht bestätigt (43).

Bei der akuten intermittierenden Form ist eine Operation streng kontraindiziert (24, 81). Häufig wird durch die Operation, die

wegen Verdacht auf Darmverschluß durchgeführt wird, der Anfall verschlimmert und die Prognose verschlechtert (25, 66). Ebenso sind Barbiturate streng kontraindiziert. Das gilt für alle Formen der hepatischen Porphyrie (24, 25, 66). Die latente Porphyrie wird auch durch geringe und einmalige Gaben von Barbitursäure manifest (77).

Als Schmerz- und Beruhigungsmittel sind Opiate angezeigt, obwohl sie die häufig vorhandenen Obstipationen noch verstärken, ferner Dolantin und Octin (67, 107, 108).

In vielen Fällen wurden Cortison und ACTH gegeben, doch ist die Wirkung umstritten (66, 81). Manche Autoren sahen überhaupt keinen Effekt (41, 67, 70), und Dörken hält ACTH geradezu für kontraindiziert (28). In einzelnen Fällen ist es günstig, jedoch wird zu hohen Dosen geraten, die das Cushing-Syndrom hervorrufen (70, 74). Einen günstigen Einfluß haben Cortison und ACTH in vielen Fällen von kombimierter und cutaner hepatischer Porphyrie (11).

Aus der Kenntnis der großen Bedeutung der Vitamine raten Vannotti und Stich zur Anwendung besonders des B-Komplexes (98, 107). Dabei gibt Stich bei der mit Laktoflavin behandelten akuten Porphyrie gute Dauererfolge an. Die Tagesdosen sind sehr hoch (10 - 40 mg) (97). Während des akuten Anfalles soll man neben Schmerzlinderung die Leber mit Dextrose und Lävuloseinfusionen schützen, denen NNR-Extrakt zugesetzt ist (103). Ebenso wird zur Verabreichung von Leberextrakt geraten (76, 103). Auch Nikotinsäureamid, Aneurin und Pyridoxin sind angezeigt, besonders während des Anfalles (11, 95).

Wegen der Abhängigkeit der Anfälle von den Menses schlägt Dörken (29) Testoviron oder temporäre Röntgenkastration vor. Je-

doch sah Trostdorf (124) von der letzteren Behandlungsmethode keinen Erfolg - im Gegenteil traten bei einer seiner Patientinnen Anfälle im Anschluß an die Bestrahlung auf.

Neostigmin wendeten Gillespy und Smith (40) bei einer Patientin an, die im Verlauf der Erkrankung eine linksseitige Recurrens-parese bekam und das klinische Bild der Myasthenia gravis zeigte. Die Patientin genas vollkommen und nahm auch weiter pro Tag 10 mg Neostigmin per os. Wurde die Dauermedikation unterbrochen, kam es sofort zu einem Rückfall, beginnend mit Uebelkeit und Erbrechen. Einen ähnlichen günstigen Erfolg bei einem Patienten mit Atemlähmung konnte Trostdorf (124) mit Prostigmin erzielen.

Einige Male wurde auch über günstige Erfolge bei der Behandlung mit BAL (Dimercaprol) berichtet. Schrumpf (87) erreichte mit 1,8 ml alle 4 Std. über 48 Std. und späterer Verringerung der Dosis praktisch Heilung. Peters (74) gab 0.5 ccm einer 10 % Lösung 12 Tage lang. Remission des akuten Anfalles erreichten Mellinger und Pearson (67) mit mehreren Infusionen von 500 ccm 0.2 % Procainhydrochloridlösung i. v.

Von anderer Seite wird ein guter, aber unerklärlicher Effekt von großen Blutaustauschtransfusionen berichtet. Nachdem alle anderen Behandlungsversuche fehlgeschlagen waren, wurden 6 l in kurzer Zeit ausgetauscht (27).

Eigener Fall:

Die vorhergehenden Ausführungen zeigen, wie wenig bekannt die Ursachen der Porphyrie noch sind. Ein Fall von cutaner hepatischer Porphyrie, bei dem allerdings der schnelle, ungünstige Verlauf eine Reihe von Untersuchungen verhinderte, bringt einige neue Gesichtspunkte.

Es handelt sich um einen 44jährigen Mann, dessen Familienanamnese ohne Besonderheiten war. An Kinderkrankheiten konnte sich der Patient nicht erinnern.

1942 wurde der Patient durch Granatsplitter am Hals, im Gesicht und an der linken Kopfseite verletzt.

1943 bekam er Paratyphus. Im Anschluß daran wurde er zur Ausheilung seiner Kopfverletzungen und eines inzwischen aufgetretenen Rheumas nach Bad Schalabach überwiesen.

Während der Gefangenschaft bekam er 1947 zum ersten Mal ein "Geschwür" am linken Oberschenkel. Auf Salben und Puder sei diese Entzündung dann abgeheilt. 3 Wochen später habe er am linken Bein ein Erysipel bekommen, das mit Umschlägen behandelt wurde. Jedoch erfolgte eine Ausbreitung auf das Knie und den Unterschenkel. Das Knie war stark geschwollen und der Patient hatte Schüttelfröste. Als nach einiger Zeit auch am rechten Fuß ein Erysipel auftrat, wurde er mit Sulfonamidstößen und brauner Salbe behandelt. Darauf trat Besserung ein, nur an den Waden blieben braune Flecken zurück. Nach einigen Wochen fand ein Rezidiv statt. Jetzt wurde mit Penicillin vollkommene Abheilung erzielt.

Im Oktober 1948 wurde der Patient aus der Gefangenschaft entlassen. 4 Wochen später bekam er am linken Fuß ein Erysipel. Auf Tabletten und Salben trat Besserung ein. Im März 1949 wurde er mit Prontosilinjektionen und Tabletten stationär behandelt. Gleichzeitig wurde das Gebiß saniert.

14 Tage nachdem der Patient gebessert aus der Klinik entlassen worden war, traten plötzlich an beiden Ohren etwa erbsengroße, schmerzhaft Blasen auf, aus denen sich Blut entleerte. Nach einiger Zeit traten gleichartige Blasen an den Handrücken auf. In dieser Zeit war der Patient in ambulanter Behandlung der Dermatologischen Klinik. Eine Pilzuntersuchung verlief negativ.

Es wurde eine Probeexcision vorgenommen. Verschiedene Salben sowie Calciuminjektionen und Penicillin brachten keine Besserung.

Im Laufe der Zeit traten erneut Blasen an Armen, Knien und Füßen auf. Wegen der starken Verschlechterung des Hautleidens begab sich der Patient in stationäre Behandlung der Dermatologischen Klinik.

In der Zusammenfassung der Dermatologischen Klinik heißt es: "Es handelt sich um eine symptomatische Epidermolysis bullosa auf der Grundlage einer Porphyrinurie unklarer Genese. Jedenfalls sind die Schübe der Erkrankung wohl mit Sicherheit durch zahlreiche Noxen (Tabletten, Alkohol usw.) auszulösen. In besonders krasser Weise war dies nach einem aus diagnostischen Gründen (Lebertest) durchgeführten Thiomedonstoß zu beobachten. Dem Patienten ist dies völlig bekannt, und er hat zugegeben, das schon erprobt zu haben. Die Wahrscheinlichkeit, daß der Patient diese Verhältnisse zur Durchsetzung seiner Wünsche aushutzt, ist groß. Eine spezifische Vitamin-B-Therapie brachte keine wesentliche Besserung, zunächst sogar möglicherweise eine geringe Verschlechterung. Sie wurde vom Patienten gegen ärztlichen Rat vorzeitig abgebrochen."

In der Dermatologischen Klinik fiel der Patient durch sein nörglerisches Wesen und die Nichtbefolgung ärztlicher Anweisung auf. Bei einem zweiten Klinikaufenthalt im darauffolgenden Jahr wurden die Hauterscheinungen an Händen und Füßen mit Castellani, Tumenol-Lotio und Tumenol-Zinkpaste behandelt. Innerlich bekam der Patient täglich ein Gramm Achromycin über 35 Tage, tgl. eine Injektion Tecesal + Antistin i. v. und Hepa-Tissan-Sirup per os. Darauf trat eine Besserung der Erscheinungen ein.

Der Patient blieb auch weiterhin in hausärztlicher Behandlung. Im März 1956 bekam er starken Husten und zunehmend übelriechenden Auswurf, der eine Woche vor der Aufnahme in die Klinik mit Blut gemischt war. Darnach nahm er an Gewicht ab, bekam Fieber und Appetitlosigkeit. Am 14. April wurde er in die Klinik eingeliefert.

Befund:

44jähriger Patient in reduziertem Ernährungszustand und schlech-

tem Allgemeinzustand. Haut und Schleimhäute waren schlecht durchblutet, etwas cyanotisch. Die Haut ist ubiquitär stark pigmentiert mit linsen- bis haselnußgroßen Leberflecken. An den Extremitäten befinden sich überall nicht schuppende, makulo-papulöse Effloreszenzen, z. T. mit bräunlich-schwarzem Grund und umgebender Rötung und Schwellung. Auch beide Ohren sind betroffen. Die Effloreszenzen sind z. T. in Abheilung begriffen und hinterlassen bläulich-rote Flecken.

Kopf: frei beweglich, keine Deformierung, Kalotte klopf- und druckunempfindlich. Die Nase ist frei durchgängig, das Gehör bei grober Prüfung intakt.

Augen: Die Bulbi sind frei beweglich, die brechenden Medien unauffällig. Die linke Pupille ist weiter als die rechte und reagiert nicht auf Konvergenz. Es ist kein Nystagmus vorhanden.

Mundhöhle: Die Mundschleimhaut ist mäßig durchblutet und von normaler Konsistenz. Das Gebiß ist lückenhaft und sanierungsbedürftig. Die Zunge ist leicht belegt, der Rachenring reizlos.

Hals: Es findet sich eine etwa hühnereigroße Struma. Vergrößerte Drüsen sind nicht palpabel. Man findet keine Einflußstauung und keine pathologischen Pulsationen.

Thorax: Der Brustkorb ist symmetrisch gebaut, seitengleich beatmet, mit ausreichenden Atemexcursionen. - Lungen: links: Untergrenze am 9. Brustwirbelkörper, wenig verschieblich. Rechts: Untergrenze am 8. Brustwirbelkörper, ebenfalls wenig verschieblich. Über dem linken Hilusgebiet hinten ist brochiales Atmen mit amphorischem Beiklang zu hören, noch deutlicher über dem rechten Oberfeld vorn.

Herz: Die Grenzen sind der Norm entsprechend. Es findet sich keine mitrale Konfiguration. Über der Spitze ist ein weiches Systolicum hörbar. Bei einer Tachycardie von 90 - 100 ist die Aktion regelmäßig. A2 = P2.

Abdomen: Die Bauchdecken sind weich und eindrückbar, es finden sich keine pathologischen Resistenzen. Die Leber ist um 1 1/2 Querfinger in der Mittellinie unter dem Rippenbogen zu tasten. Die Milz ist nicht tastbar. Die Bruchpforten sind geschlossen, die Nierenlager frei. Der Patient hat eine Makropenie.

Die Wirbelsäule ist gerade und ohne Klopff-, Druck- und Stauchschmerzen.

Extremitäten: Die Muskulatur ist frei beweglich, seitengleich und normal. Die Haut ist ausgetrocknet und in Falten abhebbar. Der Patient hat Trommelschlegelfinger und Varizen an den Beinen. Effloreszenzen s. o.

Z.N.S.: Die Hirnnerven sind bei grober Prüfung intakt. Alle physiologischen Reflexe sind seitengleich in normaler Stärke auslösbar. Es sind keine Reflexe der Babinskigruppe vorhanden. Die Oberflächen- und Tiefensensibilität sowie Schmerz- und Temperaturempfindung sind normal, der Romberg'sche Versuch negativ. Der Patient hat Eudiadochokinese.

Verlauf:

Bei der Aufnahme zeigte das Blutbild eine erhebliche Leukozytose mit 12.700 bei 4,210 Mill. Erythrozyten und einem Hämoglobin von 80 %. Das Differentialblutbild zeigte eine Linksverschiebung mit 17 Stabk., 61 Segmentk., 18 Lymphozyten, 1 Eosinoph. und Monozyten. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war mit 63/91 beschleunigt. Die Temperatur war 38,6.

Im Urin fand sich Eiweiß; die Reaktionen nach Ehrlich und Schlesinger waren positiv, die Koproporphyrine mit 200 Gamma nur wenig erhöht. Im Sediment waren einzelne Erythrozyten und Leukozyten neben Plattenepithel und Bakterien.

Die Blutchemie ergab: Refraktometer 7,02 g %; Takata schwach positiv; Thymoltrübungstest stark positiv; Cadmiumreaktion positiv; Weltmann-Band 6 KB. Die Wassermann-Reaktion war negativ. Der Blutdruck war mit 80/35 außerordentlich niedrig.

Bei der Durchleuchtung ergaben sich peribronchiale Infiltrationen im rechten Mittelfeld sowie in beiden Unterfeldern. Die Unterlappen wiesen ausgesprochen wabige Struktur auf und wurden auf Bronchiektasen angesprochen.

Die Pneumonie bildete sich unter der Wirkung von Supracillin zurück (2 X 1 Ampulle tgl.). Der niedrige Blutdruck wurde mit Effertil (3 x 15 gtt. tgl.) günstig beeinflusst. Gegen die Verschleimung wurde Succus liquiritiae gegeben.

Nach 14 Tagen wurde Supracillin abgesetzt und statt dessen Achromycin alle 6 Stunden eine Kapsel verabreicht. Eine Fieberzacke bis 38° geht nach einem Aristamidstoß zurück. Eine Sputumuntersuchung auf Tuberkeln verlief ergebnislos, ebenso war die Blutkultur aerob und anaerob steril.

Der Urinbefund blieb auch weiterhin unverändert: Eiweiß, im Sediment Leukozyten und Bakterien. Eine bakteriologische Untersuchung des Urins verlief ergebnislos.

Das Ergebnis einer Galktosebelastungsprobe blieb mit einer Ausscheidung von 0,87 g im Urin durchaus im Bereich des Normalen.

Die Leukozytose ging zwar zurück, doch blieb die Blutsenkung mit 56/93 auch weiterhin beschleunigt. In der Elektrophorese zeigte sich, daß die Albumine mit 31,0 Relativ % gegenüber der Norm von 50,3 vermindert war. Dafür waren die Globuline vermehrt und zwar alpha₁ auf 9,2 % (Norm ca. 5,1 %); beta auf 17,0 % (Norm ca. 11,8 %) und gamma auf 34,0 % (Norm ca. 22,8 %). Der Gesamtcholesterinspiegel erschien mit 158 mg % normal, jedoch waren die Ester auf 65 mg % erniedrigt.

Ein AOTM-Test legte den Verdacht auf verminderte Aktivität der Nebennierenrinde nahe: es fanden sich als Ausgangswert nur 39 Eosinophile/mm³ im Blut.

Der quantitative Coombstest war negativ.

Kälteagglutinine ließen sich nicht nachweisen. Es ergab sich damit keine antikörperbedingte Genese der klinischen Erscheinungen.

Auch das Sternalpunktat war ohne Besonderheiten. Es zeigte im Einzelnen: Proerythroblasten 0,8 %; Basophile Erythrozyten 5 %; Polychrome Erythrozyten 9 %; Normoblasten 15 %; Myeloblasten 0,7 %; Promyelocyten 3,9 %; Myelocyten 13,0 %; Metamyelocyten 6 %; Stabkernige 15 %; Segmentkernige 12 %; Eosinophile 3 %; Lymphocyten 7,4 %; Reticulumzellen 5,6 %; Plasmazellen 2,4 %. Der Patient machte den Eindruck eines Querulanten. Er beschäftigte sich ständig mit seinem Hautleiden und hob die furchtbaren Schmerzen hervor, die er auszustehen habe. Da die Hauterscheinungen in Schüben auftraten, "erfand" er in den Remissionsphasen neue Effloreszenzen oder setzte die Hautstellen fest, an denen die Exarcerbation stattfinden sollte.

4 Wochen nach der Einlieferung war die Pneumonie völlig abgeklungen. Das Röntgenbild zeigte Rückbildung der Infiltrationen, jedoch Verschwartung der rechten Zwerchfellkuppe. Da der Patient über Druck in der Lebergegend klagte, bekam er Lävohépan und Lidson 2 x 1 Tablette tgl. Außerdem alle 2 Tage eine Infusion mit 600 ccm Lävulose, der eine Ampulle Vitamin B-Komplex zugesetzt war.

Wegender weiterhin anhaltenden Eiweißausscheidung im Urin wurde ein i. V. Pyelogramm gemacht. Die Ausscheidung, die 10 Min. post injectionem auf beiden Seiten kräftig einsetzte, war vielleicht etwas verzögert. Beide Ureter waren dargestellt, die Harnblasenfüllung gut. Im übrigen konzentrierten die Nieren normal. Ebenso gaben die Schmerzen in der Lebergegend zu einer Cholecystographie Anlaß. Die Füllung war schwach, es zeigte sich keine wesentliche Verkleinerung nach Eigelb. Ein Anhalt für Steine war nicht vorhanden.

Die Blutsenkung blieb auch weiterhin beschleunigt. Ebenso waren in der Elektrophorese die Albumine mit 43 Relativ % wie vorher erniedrigt, während besonders die beta und gamma Globuline auf 19,0 bzw. 25,2 Relativ % vermehrt waren. Die Takata-Reaktion war immer noch schwach positiv, das Weltmann-Band auf 4 KB verkürzt.

Die Harnporphyrine waren normal. Sie hielten sich in dieser Zeit unter der 100 gamma-Grenze pro Tag. Trotzdem machten die Hauteffloreszenzen stärkere Beschwerden. Eine Cortison-ACTH-Kur brachte Rückgang der Erscheinungen. Dabei wurden 14 Tage lang 25 mg ACTH tgl. gegeben. Von Cortison wurde am 1. Tag 2 x 150 mg gegeben, an den 3 darauffolgenden Tagen je 2 x 100 mg, dann 5 Tage 2 x 50 und 5 Tage 2 x 25 mg. Darauf wurde von 40 bis 10 mg tgl. dosiert. Im Anschluß daran erhielt der Patient 10 Tage lang jeden 2. Tag eine Tablette Decortin. Jedoch flammten die Erscheinungen nach Absetzung der Kur von neuem auf.

Eine Pyriferkur mußte abgebrochen werden, weil die blasenförmigen Effloreszenzen stark zunahmen. Die befallenen Hautpartien waren druckschmerzhaft, die Gelenke schmerzten. Die Temperatur stieg auf 39° an, es kam zu Schüttelfrösten. Jedoch brachte Dolantin rasch Besserung.

Während der Pyriferkur stieg das Harnporphyrin vorübergehend an. Für einen Tag war der Urin purpurrot, doch schon am nächsten Tage, als untersucht wurde, war der Wert auf 260 gamma abgefallen.

Die Thrombopenie hielt auch weiter an mit Werten zwischen 65 und 67 000. Nur während der ACTH- und Cortison-Therapie stieg die Thrombozytenzahl auf über 150 000. Der Prothrombinspiegel war mit 71 erniedrigt.

Später wurde von neuem für drei Tage 25 mg ACTH und für 13 Tage Decortin jeden zweiten Tag eine Tablette gegeben. Anschließend wurde die Therapie mit Ferro-Kobalt-Injektionen zweimal wöchentlich fortgesetzt. Darnach klangen die Hauterscheinungen fast völlig ab. Der Patient wurde entlassen und zur ambulanten Weiterbehandlung wurden zweimal wöchentlich Ferro-Cobalt-Injektionen und Litrison zweimal täglich eine Tablette vorgeschlagen.

Die Besserung war deutlich, wenn auch eine mäßige Neigung zu Hauteffloreszenzen blieb. Weiterhin bestehen blieb auch die Mikrohämaturie und die Eiweißausscheidung im Urin: die Sulfosalizylsäureprobe ergab immer eine Trübung. Die Thrombozyten nahmen nur während der ACTH-Cortison-Kur Werte von über 150 000 an, sonst erreichten sie höchstens Zahlen von 67 000. Der Prothrombinindex war niedrig: er betrug 71. Dagegen hielten sich Blutungs- und Gerinnungszeit mit Werten von 3 Min. 10 Sek. bzw. 6 Min. 50 Sek. in den Grenzen des Normalen. Auch die Blutsenkung blieb - außer während der Cortison-Kur - beschleunigt.

Zwischenanamnese: Im November 1956 hatte der Patient nach einem heißen Wannenbad einen Zusammenbruch mit heftigem Schüttelfrost, Schweißausbruch, Kopfschmerzen. Er hatte starke stechende Schmerzen in der Herzgegend, hohen Puls und hohes Fieber. Drei Tage später wurde er eingewiesen, Zu dieser Zeit konnte er nur mühsam sprechen und atmen. Immer noch bestanden starke, fast krampfartige Schmerzen in der Herzgegend. Später bekam er Husten mit zähem, blutigen Auswurf. Er hatte keinen Herpes labiales, der Puls war klein und frequent und die Temperatur betrug 39°. Die Ausdehnung der Hautläsionen war gegenüber dem Zustand bei der ersten

Einlieferung geringer. Allerdings hatte die Besserung, die vor der Entlassung erreicht worden war, nicht angehalten. Besonders die Gegend um die Knie, Ellenbogen und Handrücken und das Gesäß waren befallen. Im Urin wurde Koproporphyrin ausgeschieden. In der untersuchten Menge von 900 ccm wurden 216 gamma festgestellt.

Wieder bestand Albuminurie und Mikrohämaturie. Die Ehrlich'sche sowie die Schlesinger'sche Probe waren positiv. Das Blutbild zeigte eine Linksverschiebung mit 29 Stabkernigen, 52 Segmentkernigen, 11 Lymphozyten und 8 Monozyten. Die Blut-senkung war 20/38. Takata- und Cadmiumreaktionen, sowie der Thymoltrübungstest waren positiv, das Weltmann-Band - der akuten Entzündung entsprechend - auf 3 KB verkürzt. Die Behandlung dieser abscedierenden Pneumonie wurde mit Supracillin eine Mill. Einheiten tgl., sowie Herz- und Kreislaufmitteln begonnen. Dazu wurde wegen der begleitenden Pleuritis zweimal tgl. eine Tablette Aspirin gegeben.

Die Besserung war zunächst eindrucksvoll. Das Fieber ging zurück und das Befinden des Patienten schien zufriedenstellend. Da traten am dritten Behandlungstag Blutungen aus Nase und Zahnfleisch auf. Daneben wurde Meläna beobachtet. Zugleich exarcebieren die Hauterscheinungen. Eine genaue Untersuchung ergab einen Abfall der Thrombozyten auf 16 000 und Prothrombinspiegel von 37. Daraufhin wurde statt Aspirin Dolantin gegeben, dazu Vitamin K, Calcistin und kleine Bluttransfussionen.

Jetzt stieg das Fieber von neuem und wurde intermittierend. In dieser Situation schienen die Thrombopenie, eine relative Leucopenie (die Leukozytenwerte stiegen nie über 15 000), die Blutungsneigung und nicht zuletzt die Porphyrie die Anwendung von hohen Cortisondosen zu rechtfertigen (100 mg Depot-Cortison). Auch wurde statt Supracillin Achromycin gegeben (300 mg i. m. und 6-stündlich eine Kapsel per os), das der Patient erfahrungsgemäß am besten vertrug.

Das Fieber fiel zwar langsam ab, jedoch entstand am siebten Tage nach der Einweisung ein rasch aufschießender Ikterus. Trotz weiteren Absinkens des Fiebers und Normalisierung der Herzfrequenz kam es am neunten Tage nach der Aufnahme ins Krankenhaus zum Tode durch Herzversagen im Zustande der Tachypnoe. Der Patient war nie prae-comatos. Die Millon'sche Probe und Probe auf Leucin und Tyrosin im Harn war negativ.

Der Tod konnte also nicht durch Leberversagen eingetreten sein.

Die Sektion ergab folgendes: *)

Septicopyämie: Zahlreiche mit Ichtyol bedeckte Hautulcera von Erbsen- bis Bohnengröße an den Extremitäten.

Allgemeiner mittelschwerer Ikterus der Haut und der inneren Organe. Septischer Milztumor. Ulcero-polypöse Endocarditis der Tricuspidalis. Schlaaffe Dilatation und Hypertrophie besonders des rechten Herzens.

Pneumonia apostematosa beider Lungen. Bis apfelgroße abszedierende Infarktpneumonien. Zahlreiche, griffelstarke Thromboembolie in den zugehörigen Arterien. Thrombose der tiefen Beckenvenen. Fibrinös-eitrige Begleitpleuritis beiderseits.

Trübe Schwellung und Stauung der Leber.

Trübe Schwellung und akute Stauung der Nieren.

Entzündliche Hyperplasie der peripheren Lymphknoten. Graues Knochenmark im Femurschaft. Katarrhalische Gastroenteritis mit multiplen, hämorrhagischen Erosionen der Magenschleimhaut. Leichte knollige Prostatahypertrophie. Hühnereigroße Struma colloidosa nodosa.

Bakteriologisch wurde aus der Milz Staphylococcus aureus hämolyticus gezüchtet.

Histologische Untersuchungen:

Knochenmark: Myeloische Reaktion des Markes mit starker Linksverschiebung.

Leber: Myeloische Reaktion bei Sepsis. 2050 gr.

Herz: Akute septische Myocarditis. 320 g.

Milz: Septische Milz

Leistenlymph-

knoten: Akuter Schub einer chronischen Lymphadenitis.

Lunge: Pneumonia aposthematosa. Hämorrhagischer Lungeninfarkt. Rechts 810, links 780 g.

Haut: Chronische Ulceration mit starker entzündlicher Infiltration.

Niere: Nephritis. Akute Nephrose. 360 g.

*) Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung von Herrn Professor Dr. W. Büngeler.

Gehirn: (Gyrus Hippocampus) 1570 g. Hirnödeme, entzündliche Reaktion.

Fluoreszenzmikroskopisch lassen sich einige in der Niere vorhandene Pigmente in alkalischem Milieu (Glycerin-NH₃-Gemisch nach Borst-Königsdorfer) unter reiner Rotfluoreszenz. Ähnliche Alkalieauflösung verläuft in allen anderen Organen negativ. Ebenso Säureauflösungen auch in der Niere negativ.

Epikrise:

Es fanden sich in diesem Fall also wiederholt auftretende Pneumonien bei einem etwa 40jährigen Mann, der die Erscheinungen der Epidermolysis bullosa auf der Grundlage einer Porphyrinurie bot. Das erste Auftreten der Pneumonie wurde mit Supracillin, Achromycin und Aristamid günstig beeinflusst. Bei einem Rezidiv ein halbes Jahr später wurden Achromycin und Supracillin gegeben. Die Erkrankung endete mit dem Tode des Patienten im Zustand des Herzversagens. Kurz vor dem Ende entstand ein Ikterus, der wohl durch die Sepsis zu erklären ist (129). Bei der Autopsie konnte neben einer Infarkt-pneumonie eine Staphylokokkensepsis nachgewiesen werden.

Dem Ausbruch des Hautleidens ging ein häufig rezidivierendes Erysipel voraus. Das Hautleiden selbst trat schubweise auf in Form von maculopapulösen Effloreszenzen z. T. mit bräunlich-schwarzem Grund und umgebender Rötung und Schwellung. Die Hautläsionen fanden sich vorzugsweise an den Füßen, den Knien, dem Gesäß und den Handrücken, an Stellen also, an denen die Haut in besonderem Maße Druck ausgesetzt ist. Sie exacerbierten schubweise. Zugleich fand sich bei dem Patienten eine mäßige Koproporphyrinurie, die Werte von 200 gamma pro Tag und Liter annahm. Die Exacerbation der Effloreszenzen war durch viele Noxen auslösbar; u. a. Alkohol, Barbiturate, iatrogen durch Thiomedon anlässlich eines Lebertestes und durch eine Pyriferkur.

Während der Beobachtungszeit in der Klinik war auch nach Abklingen der Lungenentzündung die Blutsenkung dauernd beschleunigt. Ebenso zeigt sich in der Elektrophorese eine dauernde Erniedrigung der Albumine, während die beta- und gamma-Globuline ver-

mehrt waren. Takata-Reaktion und Thymoltrübungstest waren während der ganzen Zeit positiv, während das Weltmann-Band verkürzt war. Das Blutcholesterin schien sich in den Grenzen des Normalen zu halten. Doch waren die Esterwerte auf nahezu die Hälfte erniedrigt. Auch hatte der Patient eine chronische Thrombopenie, die in den ersten Tagen des zweiten Klinikaufenthaltes zu Blutungen aus den Schleimhäuten führte. Die Thrombozytenzahl stieg nur während der Cortisonkur mäßig an.

Der quantitative Coombstest war negativ.

Das Fehlen von Kälteagglutininen schien eine antikörperbedingte Genese der klinischen Erscheinungen auszuschließen. Daneben war die Aktivität der Nebennierenrinde herabgesetzt, wie ein ACTH-Test zeigte.

Bei dem Patienten bestand eine dauernde Albuminurie, die zu einem i. v.-Pyelogramm Anlaß gab. Die Ausscheidung war um wenig verzögert. Im übrigen war die Darstellung durch das Kontrastmittel auch der Ureteren und der Harnblase gut. Dagegen war bei einer Cholezystographie die Füllung nur schwach und nach der Gabe von Eigelb kontrahierte sich die Gallenblase nur wenig. Bei der Autopsie zeigten sich an der Lunge Veränderungen durch abscedierende Infarktpneumonien. Die zugehörigen Arterien waren durch Thromboemboli verlegt. Ebenso waren die tiefen Beckenvenen thrombosiert.

Die Milz war der begleitenden Sepsis entsprechend vergrößert. Bakteriologisch wurde aus ihr *Staphylococcus aureus haemolyticus* gezüchtet.

Histologisch zeigten Leber und Nieren, die in diesem Zusammenhang am meisten interessieren, folgende Veränderungen:

Die Leber: Myeloische Reaktion bei Sepsis.

Die Nieren: Nephritis und akute Nephrose.

Erörterung des Falles:

Es handelt sich bei dem Grundleiden des Patienten um eine Porphyria cutanea tarda, die cutane Form der hepatischen Porphyrie nach Watsons Einteilung. Typischerweise brach die Erkrankung erst im fortgeschrittenen Alter aus: der Pa-

tient war 37 Jahre alt. Die Hauterscheinungen traten besonders nach Druck ein. So waren denn auch Hautbezirke, die in besonderem Maße druckausgesetzt sind wie Füße, Knie, Ellenbogen, Gesäß und Handrücken, Praedilectionsstellen. Etwas Ähnliches berichten Stich und Goetz (105) von einem Patienten. Symptome, wie sie unter dem Begriff Porphyrismus zusammengefaßt sind, zeigte auch unser Patient. Erwähnenswert ist dabei die starke, z. T. fleckige Pigmentation der Haut. Bemerkenswert ist auch die seelische Einstellung des Kranken, das dauernde Beschäftigtsein mit seinem Leiden, sein Lamentieren über Schmerzen und Beschwerden, die sich nicht objektivieren ließen. Diese Ichbezogenheit erinnert stark an die Beobachtungen, die Trostdorf (124) bei Patienten mit akuter Porphyrie machte, und die sicher von der akuten Erkrankung abhängig sind, da Trostdorf's Patienten in der anfallsfreien Zeit ausgesprochen extrovertiert, wenig empfindlich und eher indolent waren. Auffallend war bei dem beschriebenen Fall, daß sich das Verhalten des Patienten nach Cortison änderte: er überließ sich mit mehr Geduld der Behandlung.

Besondere Schwierigkeiten in der Diagnosestellung machte die nur schubweise Ausscheidung von Porphyrinen. Das mag unter Umständen mit der gleichzeitigen Gegenwart von Eiweiß im Urin zusammengehangen haben. Wir wissen durch die Arbeiten von Hijmans van den Bergh und Vannotti, daß die Porphyrine an Eiweiß adsorbiert werden können und sich dadurch dem direkten Nachweis entziehen.

Die Flüchtigkeit der Ausscheidung von größeren Porphyriemengen zeigte sich besonders deutlich anlässlich des Pyrifensterstoßes: am Tage des Fieberanstiegs war der Urin tiefrot. Leider wurde er damals nicht untersucht. Schon im nächsten 24-Stunden-Urin, dessen Farbe wieder unauffällig war, fanden sich nur wenig erhöhte Porphyrinwerte, (260 gamma/l).

Die Promptheit, mit der die Porphyrinausscheidung dem Pyrifensterstoß folgte und ihre kurze Dauer, eröffnet ganz neue Aussichten für die spezielle Diagnosestellung. Denn es muß unter diesen Umständen erwogen werden, ob man nicht in Fällen, in denen

es eine Porphyria cutanea tarda differentialdiagnostisch einzukreisen gilt, Pyrufer als differentialdiagnostisches Hilfsmittel heranziehen kann.

Die Abgrenzung unseres Falles gegen eine toxische Porphyrinurie ist schwer. Da der Kranke die Stoffe kannte, die bei ihm zu einer Exarcebation führten, ist bei seiner seelischen Einstellung als wahrscheinlich anzunehmen, daß er diese Stoffe zur Durchsetzung von Rentenansprüchen und besonderen Wünschen angewandt hat. So war denn auch in unserem Fall autoptisch eine Porphyrinablagerung nur in den Nieren nachzuweisen. Doch scheinen differentialdiagnostische Unterscheidungsversuche zwischen Porphyria cutanea tarda und toxischer Porphyrinurie müßig, wenn man bedenkt, wie fließend die Übergänge zwischen beiden sind. Vielleicht gehörte dieser Patient zu den von Brugsch genannten Übergangsfällen, bei denen die Krankheitsanlage sehr gering ist, aber durch die Einwirkung von Giften und Medikamenten doch manifest wird.

Diese Überlegungen führen uns zu der Frage der ätiologischen Momente in unserem Falle. Der Ausbruch des Leidens im unmittelbaren Anschluß an die häufig rezidivierenden Erysipele ist allzu auffällig, als daß man nicht eine Beziehung herzustellen versucht wäre. Nun ist, wie Watson feststellte, das Porphyrin ein recht guter Anzeiger für die Knochenmarkstätigkeit. In unserem Fall ergab die Untersuchung des peripheren Blutbildes sowohl wie des Sternalmarkes keine wesentlichen pathologischen Ergebnisse, mit Ausnahme der anhaltenden Erniedrigung der Thrombozytenzahl. So fragt sich, ob und wie die Porphyrie mit der Thrombopenie in Zusammenhang stehen kann. Unter Umständen kann jede Entzündung eine toxische Beeinflussung des Knochenmarks herbeiführen, die in Thrombopenie und evtl. gar hämorrhagischer Diathese ihren Ausdruck finden kann (125).

Zum anderen gibt es Infektionsgifte, die eine allergisch begründete elektiv gegen die Thrombozyten gerichtete Wirkung entfalten. Besonders ist das bei subakuten und chronischen Erkrankungen der Fall, die in Schüben verlaufen, und hier wird man an eine Sensibilisierung denken können (126).

Für unseren Fall von Interesse ist dabei, daß unter zahlreichen anderen Erregern die hämolysierenden Erysipelstreptokokken in der Lage sind, allergische Vorgänge auszulösen, (126). Ferner wurden beim Menschen Autoantikörper gegen die Thrombozyten gefunden, die zur Thrombopenie führten. Dabei handelt es sich um Fälle von chronischen Entzündungen. Der Nachweis von exogenen Antigenen ist gewöhnlich nicht zu erbringen, (127). Die Megakaryozyten sind dabei verändert. Dadurch wird erklärlich, warum bei unserem Patienten der Coombstest negativ und die Antikörper durch die Kälteagglutinationsprobe nicht nachzuweisen waren. Bei den durch Autoantikörper bedingten Thrombopenien wirken ACTH und Cortison häufig gut (127). So stieg auch bei unserem Patienten die Zahl der Thrombozyten während der Cortison-ACTH-Kur. Übrigens wird auch das weitere bedrohliche Absinken der Thrombozytenwerte unter Aspirinmedikation beim zweiten Klinikaufenthalt des Patienten verständlich: das schon vorgeschädigte Knochenmark wurde durch Aspirin noch stärker gehemmt.

All das, zusammen mit der Kenntnis, daß ja gerade die Barbiturate und besonders Sedormid Porphyrin auszulösen vermögen, und daß Sedormid zugleich zu schwersten Thrombopenien Anlaß geben kann, läßt den Fall unseres Patienten besonders bedeutsam erscheinen. Denn durch ihn wird die Vermutung, daß allergische Momente Ursache der Porphyrie seien, sehr unterstützt. Die Folgerungen, die sich daraus für die Medikation ergeben, sind einleuchtend. Zugleich aber gilt es - und auch dadurch bringt der Fall unseres Patienten einen neuen Gesichtspunkt - die durch die Hauteffloreszenzen hervorgerufene chronische Entzündung auf das Entschiedenste zu bekämpfen, um den circulos vitiosus Entzündung-Sensibilisierung zu durchbrechen. In diesem Zusammenhang ist die Frage zu erörtern, ob nicht angesichts der chronisch entzündlichen Diathese eine Pyripher-Behandlung eine Wendung zum Besseren hervorzurufen vermag.

Die Eindämmung der Hautläsion ist auch aus einem weiteren Grunde wünschenswert. Es wird häufig bei der Porphyria cutanea tarda beobachtet - und war in unserem Falle besonders eindrucksvoll, - daß die letzten Endes deletäre Infektion von Eintrittspforten in der Haut ausgeht. Der Ausbruch der Pneu-

Wenig bei dem Patienten nach einem heißen Wannenbad läßt darauf schließen, daß durch die plötzliche Weitstellung der Kapillaren in der Peripherie und die darauffolgende Hyperämie Erreger aus den Hauteffloreszenzen in die Blutbahn eingeschleppt wurden.

Tragisch an diesem Fall ist, daß die Staphylokokkensepsis nicht von vorne herein als solche erkannt wurde. So wurde in Achromycin, welches der Patient erfahrungsgemäß am besten vertrug, das in diesem Falle unwirksame Antibioticum gewählt. Übrigens wurde während der Sepsis bei drei Untersuchungen nie ein Eosinophiler im Blutbild gefunden.

Welche Rolle die Leber bei der **Erkrankung** des Patienten gespielt hat, ist nicht sicher zu entscheiden. Klinisch war eine Vergrößerung des Organs festzustellen. Auch der positive Ausfall der Takata-Reaktion und des Thymoltrübungstestes, sowie die Erniedrigung des Cholesterinesterwertes im Blut und die andauernde starke Vermehrung der Gamma-Globuline sprechen für eine Leberfunktionsstörung, obwohl das letztere auch Folge der chronischen Entzündung sein könnte. Bei der histologischen Durchuntersuchung der Leber ließ sich kein morphologisches Substrat für eine Veränderung des Organs finden. Eine ähnliche Discrepanz zwischen Lebertest und Sekretionsergebnis fand Watson in vielen Fällen, die er untersuchte: die Leberfunktionsproben wiesen häufig eindeutig auf pathologische Veränderungen hin, für die bei der histologischen Untersuchung der Leber kein Anhaltspunkt zu finden war. Man muß der Ausscheidungsfunktion der Leber für Porphyrine vielleicht mehr Bedeutung zumessen, Erst wenn diese **Funktion** gestört ist, laufen die Porphyrine in größerer Menge über die Nieren ab. Da diese die Ausscheidung in zu grosser Menge nicht bewältigen können, kommt es zur Ablagerung von Porphyrinen in den Geweben, bzw. zu den früher geschilderten Auswirkungen auf die Organe.

Möglicherweise ist die Leberfunktionsstörung, d. h. die Störung der Porphyrinausscheidung beim Porphyriker ein sekundäres Ereignis. Dafür sprechen auch die zahlreichen Fälle, bei denen die Funktion der Leber aufs schwerste geschädigt

ist, bei denen es aber nicht zur vermeinten Ausscheidung von Porphyrinen, geschweige denn zur Ansammlung in den Organen kommt. Erwähnt sei nur die überwiegende Zahl der Cirrhosen. Voran ginge beim Porphyriekranken demnach eine Fehlleistung des Knochenmarkes, die ein Mehranfall an Porphyrin zur Folge hat. Der Notwendigkeit, diese vermehrt auszuschcheiden, sind Leber und Nieren nicht gewachsen. Die Störung des Hämaufbaus als Hauptereignis würde demnach also eine Ausscheidungsstörung der Leber für Porphyrine nach sich ziehen. Diese Erklärung würde auch die Forderung von Brugsch unterstützen, bei der Betrachtung der auslösenden Ursachen ein größeres Gewicht auf die Hämsynthesestörung zu legen.

Über die therapeutischen Erfolge mit Cortison und ACTH ist zu sagen, daß sie günstig aber vergänglich waren. Der Rückgang der Hauterscheinungen während der Kur war eindrucksvoll. Doch verstrichen nur wenige Tage zwischen dem Ende der Kur und der Exarcerbation. Vielleicht auch wurde nicht so sehr die Porphyrie als solche, sondern mehr die chronische Entzündung beeinflusst. Doch ist diese Frage schwer zu klären, da die Porphyrinausscheidung ja nur schubweise stattfand.

Unerklärlich bleibt auch die generalisierte Thromboseneigung während der Staphylokokkensepsis. Sie war nicht wie die einige Male beschriebene thrombotisch-thrombopenische Mikroangiopathie auf die kleinsten Gefäße beschränkt (128), sondern führte zu den das Lumen verlegenden Thromben in den Beckenvenen mit Thromboembolie in den Lungengefäßen. Um so unerklärlicher ist dieser Befund, als ja die schon vorher bestehende Thrombopenie und der schon früher beobachtete niedrige Prothrombinspiegel so erheblich geworden waren, daß Blutungen aus den Schleimhäuten auftraten. Man könnte dabei an eine überschießende Gegenregulation denken, die durch die hohen Synkavit-Dosen, die Cortisongaben und Bluttransfusionen ausgelöst wurde.

- 1.) A. Abrahams, C. Savey, N. MacLagan:
A fatal case of acute porphyria with unusual features.
Brit. Med. J. 4521, 521 - 529 (1947).
- 2.) Aldrich, R. A., V. Hawkinson, M. Grinstein, C. H. Watson:
Photosensitive or congenital porphyria with haemolytic anaemia (I & II)
Blood 6, 685 - 698 u. 699 - 705, (1951).
- 3.) Bendson, A., W. D. Forster, F. T. G. Prunty:
Porphyrin-excretion in a patient with delayed light sensitive porphyria.
Brit. Med. J. 4868, 965 - 966, (1954).
- 4.) Berger, H., A. Goldberg:
Hereditary coproporphyria.
Brit. Med. J. 4931, 85 - 88, (1955).
- 5.) Bénard, H., A. Gajdos, M. Gajdos-Torok, H. Péquignot:
Porphyrie aigue avec atteinte hépatique et quelques particularités des troubles porphyriniques.
Sem. hôp. Paris. 1953, 2817 - 2819.
- 6.) Bénard, H., A. Gajdos, M. Gajdos-Torok:
Les troubles du métabolisme porphyrinique au cours de l'intoxication par le plomb.
Rev. path. comp. 53, 759 - 771, (1953).
- 7.) Bingold, K., W. Stich:
Fortschritte auf dem Gebiet des Blutfarbstoffes.
Erg. inn. Med., N. F. 707 - 775, (1954).
- 8.) Boas, I.:
Die klinische Bedeutung der Porphyrine für die Verdauungspathologie.
Klin. Wschr. 1932, 1496. (II).
- 9.) Borst, M.:
Morpologie der Porphyrine.
91. Vers. d. Ges. Dtsch. Naturf. u. Ärzte zu Königsberg (7. - 11. IX. 1930)
- 10.) Brugsch, J., D. Grüner:
Die Stellung der Leber im Porphyrinstoffwechsel.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1954, 520 - 522.
- 11.) Brugsch, J.:
Die Bedeutung der Porphyrine als Störungen der Hämsynthesen.
Endokrinologie 31, 261 - 265, (1954).
- 12.) Brugsch, J.:
Untersuchungen des Tetrapyrrolstoffwechsels beim Menschen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 195, 425 - 436, (1949)
- 13.) Brugsch, J.:
Zum Begriff der toxischen Porphyrie.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 58, 761 - 763, (1952).

- 14a) Brugsch, J., G. Guth:
Zur Frage der Koproporphyrinchromogene.
Zschr. klin. Med. 10, 303 - 305, (1955).
- 14.) Brugsch, J.:
Untersuchungen des quantitativen Porphyrinstoffwechsels beim gesunden und kranken Menschen.
Z. exper. Med. 95, 471, (1935),
- 15.) Bürgi, E.:
Wirkung von Pflanzenfarbstoffen auf die verletzte Haut.
Schweiz. med. Wschr. 1937, 1173.
- 16.) Ders.:
Über die wundheilende Wirkung der Porphyrine.
l. c. 1942, 239.
- 17.) Ders.:
Über die Wirkung von Chlorophyll auf die Wundheilung.
l. c. 1938, 483.
- 18.) Calvy, G., C. Dundon:
Roentgen manifestations of acute intermittent porphyria.
Radiology 58, 204 - 208, (1952).
- 19.) Case, J. D., R. A. Aldrich, R. A. Nevé:
Sedormid-induced porphyria in the rat.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y. 83, 566 - 568, (1953)
- 20.) Comfort, A., H. Moore, W. Weatherall:
Normal human urinary porphyrins.
Biochem. J. London 58, 177 - 182, (1954),
- 21.) Crouch, R. B., G. R. Herrmann:
The electrocardiogram of acute porphyria.
Amer. Heart-J. 49, 693 - 695, (1955).
- 22.) Dannenberg, H., H. Reinwein:
Zur Klinik der Porphyria cutanea tarda.
Dtsch. Arch. klin. Med. 202, 214 - 227, (1955).
- 23.) Davies, D.:
Acute porphyria and associated electrolyte changes.
Brit. med. J. 4610, 846 - 848, (1949).
- 24.) Dean, G.:
Porphyria.
Brit. Med. J. 4849, 1291 - 1294, (1953).
- 25.) Dean, G., H. D. Barnes:
The inheritance of porphyria.
Brit. Med. J. 4931, 89, (1955).
- 26.) Dhéré, C., S. Sobolewski:
Sur quelques propriétés de l'hématoporphyrine.
Comp. rend. Soc. Biol., Paris 70, 511, (1911).

27.) Deparis, M.:

Porphyrie aigue traitée par exsanguino transfusion.
Presse méd. Paris 1951, 870 - 872.

28.) Dörken, H.:

Zur Klinik der akuten Porphyrie.
Zschr. klin. Med. 150, 260 - 272, (1953).

29.) Dörken, H.:

Kritische Bemerkungen zum Problem der akuten Porphyrie.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1954, 522 - 524.

30.) Duesberg, R.:

Neuere Erkenntnisse über den Auf- und Abbau des Blutfarbstoffs.
Die Medizinische, Stuttgart 1955, 945 - 948.

31.) Duesberg, R.:

Über den Auf- und Abbau des Blutfarbstoffs.
Klin. Wschr. 1938, II, 1353.

32.) Duesberg, R.:

Zur Physiologie und Pathologie des Hämoglobinstoffwechsels.
Dtsch. Arch. klin. Med. 195, 371, (1949).

33.) Emminger, E., G. Battistini:

Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Kaninchen mit und ohne
Calciumzufuhr.
Virchows Arch. path. Anat. 290, 492, (1933).

34.) Eriksen, L.:

Acute Porphyria III. The separation of preformed porphyrin and porpho-
bilinogen in the urine in acute porphyria.
Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 3, 135 - 139, (1951).

35.) Eriksen, L.:

A coproporphyrinchromogen excreted in normal and pathological urine.
Nature (London) 167, (1951).

36.) Fikentscher, R., H. Fink, E. Emminger:

Untersuchungen an den Knochen verschiedener Säugetiere nach Injektion
verschiedener Porphyrine.
Klin. Wschr. 1931, II, 2036.

36a) Fikentscher, R., K. Franke:

Klinische Porphyrinuntersuchung, ihre quantitative und qualitative
Methodik.
Klin. Wschr. 1934, I, 285.

37.) Fischer, H.:

Hämin, Bilirubin und Porphyrine.
91. Vers. d. Ges. Dtsch. Naturf. u. Ärzte zu Königsberg (7.-11.IX.1930)

- 38.) Fraenkel, E.:
Experimentelles über Hämatoporphyrine.
Virchows Arch. path. Anat. 248, 125, (1924).
- 39.) Freemann, J., L. Kolb:
Acute intermittent porphyria: associated psychiatric symptoms treated by elektroshok.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 26, 401 - 406, (1951).
- 40.) Gillespy, R. O., S. G. Smith:
Porphyria treated with neostigmine.
Lancet 1954, I, 908 - 910.
- 41.) Goldberg, A., Macdonald, C. Rimington:
Acute porphyria. Experimental Treatment with ACTH.
Brit. Med. J. 4795, 1174 - 1176, (1952).
- 42.) Gray, C., I. Muir, A. Neuberger:
Studies in congenital porphyria. III: The incorporation of ^{15}N into haem and globin of haemoglobin.
Biochemic. J. 47, 542 - 548, (1950).
- 43.) Gray, H., A. Neuberger:
Effect of splenectomy in a case of congenital porphyria.
Lancet 1952, I, 851 - 854.
- 44.) Grinstein, M., R. A. Aldrich, V. Hawkinson, C. J. Watson:
An isotopic study of porphyrin and hemoglobin metabolism in a case of porphyria.
J. Biol. Chem. Baltimore 179, 983, (1949).
- 45.) Günther, H.:
Die Hämatoporphyrine.
Dtsch. Arch. klin. Med. 105, 85, (1912).
- 46.) Günther, H.:
Über die akute Hämatoporphyrine.
Dtsch. Arch. klin. Med. 134, 257, (1920).
- 47.) Günther, H.:
Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie.
Erg. allgem. Path. u. path. Anat. 20, 608, (1922).
- 48.) Hausmann, W., L. Arzt:
Zur Kenntnis der Hydroa.
Strahlentherapie 11, 444, (1920).
- 48a) Heilmeyer, L.:
Medizinische Spectrophotometrie.
Jena, Verl. Gustav Fischer 1933.
- 49.) Hill, R.:
A case of idiopathic porphyria.
Brit. Med. J. 4786, 698 - 699, (1952).

- 50.) Hijmans van den Bergh, A. A. u. W. Grotepass:
Porphyrinämie ohne Porphyrinurie.
Klin. Wschr. 1933, I, 586.
- 51.) Hijmans van den Bergh, A. A., W. Grotepass u. F. E. Revers:
Beiträge über das Porphyrin in Blut und Galle.
Klin. Wschr. 1932, II, 1534.
- 52.) Hühnerfeld, J.:
Die biologisch-klinische Bedeutung des Hämatoporphyrins Nenki.
Leipzig, Johann Ambrosius Barth. 1941.
- 53.) Janoff, L. A., J. J. Poutas, D. Joung:
Acute intermittend porphyria. Prompt response to therapy with
corticotropin.
Arch. Int. Med. Chicago 91, 389 - 391, (1953).
- 54.) Kämmerer, H.:
Über die klinische Bedeutung der Porphyrine.
Klin. Wschr. 1930, 1658 - 1663.
- 55.) ders.:
Ausgewähltes über Porphyrin, Hämatin, Hämverbindungen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 195, 388 - 413, (1949).
- 56.) Kehl, R.:
Ein quantitatives und qualitatives Verfahren zur Bestimmung der
Porphyrinisomeren mittels Papierchromatographie.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 60. Kongr. 1954, 517.
- 57.) Kehl, R. u. W. Stich:
Die papierchromatographische Analyse der Porphyrine.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 289, (1951), 6.
- 58.) Kerdi, P.:
Neurogenic hypertension in man in porphyria. Transient hypertension
caused by disruption of carotid sinus; review of buffer nerve mechanism.
Arch. Int. Med. Chicago 94, 122 - 130, (1954).
- 59.) Kosenow, W. u. A. Treibs:
Lichtüberempfindlichkeit und Porphyrinämie.
Zschr. Kinderheilk. 73, 82 - 92, (1953).
- 60.) Krammer, A., G. E. Cartwright u. M. W. Wintrobe:
The anemia of infection. XIX studies on free erythrocyte coproporphyrin
and protoporphyrin.
Blood 9, 183 - 189, (1954).
- 61.) Kratzenstein, E.:
Über einen Fall von akuter Porphyrie.
Klin. Wschr. 1934, II, 1651.
- 62.) Linder, G. C.:
Salt metabolism in acute porphyria. Report of two cases.
Lancet 1947, 649 - 652.

- 63.) Lockwood, W. H.:
Uroporphyrin. II: Precursors of uroporphyrin in acute porphyria urine.
Austral. J. Biol. Sci. 31, 457 - 463, 1953.
- 64.) Macgregor, A. G., R. Nicolas, C. Rimington:
Porphyria cutanea tarda. Investigations of a case, including of some
hitherto undiscrised porphyrins.
Arch. Int. Med. 90, 483 - 504, (1952).
- 65.) Maier, C.:
Hämolyse und hämolytische Krankheiten.
Bern 1950. Medizinischer Verlag Hans Huber.
- 66.) Markovitz, M.:
Acute intermittent porphyria: A report of five cases and a review of
the literatur.
An. Int. Med. 41, 1170 - 1188, (1954).
- 67.) Mellinger, G. W., C. C. Pearson:
Acute porphyria, a case report.
Ann. Int. Med. 38, 862 - 868, (1953).
- 68.) Meyer-Betz, F.:
Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des
Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs.
Dtsch. Arch. klin. Med. 112, 476, (1913).
- 68a) Micheli, F., G. Dominici:
Über zwei Fälle von familiärer Porphyrie mit letalem Ausgang.
Dtsch. Arch. klin. Med. 171, 154, (1931).
- 69.) Minden, H.:
Die Ausscheidung von Porphyrinen in der Galle bei Mensch und Tier.
Zschr. inn. Med. 7, 686 - 687, (1952).
- 70.) Olson, O. C., M. H. Stiles:
Cortisone therapy in porphyria, acute intermittent type: a report of
unfavorable results.
Ann. Int. Med. 41, 357 - 365, (1954).
- 71.) Otto, H.:
Beitrag zur Frage der Porphyrinurie bei Infektionskrankheiten.
Z. ärztl. Fortb. 48, 303 - 307, (1954).
- 72.) Otto, H.:
Die Bedeutung der toxischen Porphyrinurie unter besonderer Berücksichtigung von Untersuchungen an Tetrachlorkohlenstoff- und Phosphorarbeitern.
Zschr. inn. Med. 8, 1114 - 1121, (1953).

- 73.) Perault, M., B. Klotz, J. Cauviet, M. Caroit:
Porphyrie aigue; particularités anatomo-bio-cliniques concernant les porphobilinogene et les porphyrines urinaires.
Bull. et. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris Sér. 4, 69, 1048 - 1059, (1953).
- 74.) Peters, H. A.:
BAL therapie of acute porphyrinuria.
Neurologie (Minneapolis) 4, 477 - 479, (1954).
- 75.) Prunty, F.:
Sodium and chloride depletion in acute porphyria with reference to the status of adrenal cortical function.
J. clin. Invest, 28, 690 - 699, (1949).
- 76.) Rau, L.:
Acute idiopathic porphyry. With a report of a case.
Lancet 1940, II, 647 - 648.
- 77.) Reinwein, H.:
Die Porphyrie.
Med. Klinik 43, 666, (1948).
- 78.) Reitlinger, K., Ph. Klee:
Zur biologischen Wirkung der Porphyrine.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 127, 276, (1928).
- 79.) Rodewald, W.:
Über die oestrogene Wirkung von Porphyrinen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 194, 76, (1940).
- 80.) Sachs, P.:
Ein Fall von akuter Porphyrie mit hochgradiger Muskelatrophie!
Klin. Wschr. 1931, I, 1123.
- 81.) Saint, E. G., D. Curnow, J. B. Stokes, R. Paton:
Diagnosis of acute porphyria.
Brit. Med. J. 4872, 1182 - 1184, (1954).
- 82.) Schmid, R., S. Schwartz, C. J. Watson:
Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria.
Arch. Int. Med. 93, 167 - 190, (1954).
- 83.) Schmid, R., S. Schwartz, C. J. Watson:
Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Porphyrinen.
Acta Haematol. (Basel) 10,; 150 - 164, (1953).
- 84.) Schölmerich, P.:
Zur Symptomatologie der akuten Porphyrie.
Aerztl. Wschr. 1955, 618 - 621.
- 85.) Schreuss, H. Th.:
Ergebnisse und Probleme der Porphyrinforschung.
Klin. Wschr. 1934, I, 121.

- 86.) Schreuss, H. Th., C. Carrié:
Zur Physiologie und Pathophysiologie der Porphyrinausscheidung.
Klin. Wschr. 1933, I, 745.
- 87.) Schrumpf, A.:
Porphyria improved after treatment with BAL.
Acta med. scand. (Stockholm) 145, 338 - 340, (1953).
- 88.) Schumm, O., G. Knop:
Über den Porphyringehalt des Blutes und seine Bestimmung.
Z. exper. Med. 106, 252 - 295, (1939).
- 89.) Shemin, D., Kumin, S.:
The mechanism of porphyrin formation.
J. of Biol. Chem. 198, 827, (1952).
- 90.) Shemin, D., Rittenberg:
The biological utilization of glycine for the synthesis of the proto-
porphyrin of hemoglobin.
J. of Biol. Chem. 166, 621, (1946).
- 91.) Shemin, D., D. Rittenberg:
The utilization of glycine for the synthesis of a porphyrin.
J. of Biol. Chem. 159, 567, (1945).
- 92.) Siedel, W. in
Physiologische Chemie; Ein Lehr- und Handbuch. 2. Band, I. Teil, Band-
teil a. S. 996 - 1025: Der Stoffwechsel der Porphyrine.
- 93.) Stein, W.:
Porphyrine und gewerbliche Vergiftungen.
Arch. Gewerbepath. Berlin 13, 204 - 220, (1954).
- 94.) Stern, A., H. Molvig:
Zur Fluoreszenz der Porphyrine. I und II.
Z. physikal. Chem. Leipzig 175, 38, (1936);
176, 209, (1936).
- 95.) Stich, W.:
Neue Ergebnisse zur Frage der akuten Porphyrie.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1954, 513 - 517.
- 96.) ders.:
Antimegaloblastische Wirkstoffe und Porphyrinstoffwechsel.
Z. klin. Med. 150, 392 - 397, (1953).
- 97.) ders.:
Die Behandlung der Porphyrie mit Laktoflavin.
Münch. med. Wschr. 1952, 841 - 847.
- 98.) ders.:
Die Vitamintherapie der Porphyrikrankheit.
Dtsch. Med. Wschr. 1951, 967 - 970.

- 99.) Stich, W.:
Biosynthese der Porphyrine und Porphyrinstoffwechsel.
(Übersicht über das Symposium der Porphyrinsynthese der Ciba Foundation London.)
Dtsch. Med. Wschr. 1955, II, 1192.
- 100.) ders.:
Die Bedeutung der B₂-Vitamine für den Dualismus der Porphyrine und den Aufbau von Hämproteiden.
Dtsch. Med. Wschr. 1950, 1217.
- 101.) ders.:
Steuerung der biologischen Porphyrinsynthese und Katalyse der Hämproteinbildung durch Lactoflavin.
Klin. Wschr. 1950, 133.
- 102.) Stich, W., P. Decker:
Experimentelle Porphyrie durch Derivate substituierter Allylessigsäure und Pathogenese der menschlichen akuten Porphyrie.
Die Naturwissenschaften 42, 161, (1955).
- 103.) Stich, W., H. Götz:
Über die kombinierte Hepatische Porphyrie.
Dtsch. Med. Wschr. 82, 29 - 31, (1957).
- 104.) Strait, L. A., H. R. Biermann, B. Eddy, M. Hrenoff, J. J. Eiler:
Relationship of body weight and urinary coproporphyrin excretion.
J. Appl. Physiol. 4, 699 - 708, (1952).
- 105.) Sutherland, D., G. J. Watson:
Studies of coproporphyrin. VI: The effect of alkohol on the per diem excretion and isomer distribution of the urinary coproporphyrin.
J. Labor. a. clin. Med. 37, 29 - 39, (1951).
- 106.) Urbach, E.:
Schwerste Lichtdermatosen auf Grundlage isolierter pathologischer Porphyrinbildung im Darm infolge Dysbakterie und Hepatopathie.
Klin. Wschr. 1938, I, 304 - 310.
- 107.) Vannotti, A.:
Porphyrins; Their biological and chemical importance.
Translated by C. Rimington
London Hilger & Watts Ltd., Hilger Division.
- 108.) Vannotti, A.:
Klinik und Pathogenese der Porphyrien.
Erg. inn. Med. 49, 337, (1935).
- 109.) Vigliani, E., C. Angeleri:
Über das im Plasma Bleikranker vorkommende Porphyrin.
Klin. Wschr. 1936, 700 - 701.

- 110.) Waldenström, J.:
Studien über Porphyrrie.
Acta scand. med. Stockholm 1937. (Monographie.)
- 111.) Watson, C. J.:
Isolation of coproporphyrin I from the faeces of untreated cases
of pernicious anaemia.
J. clin. Invest. 14, 116, (1935)
15, 327, (1936).
- 112.) ders.:
The erythrocyte protoporphyrin variation in respekt to erythrocyte
protoporphyrins and reticulocytes in control of anaemias.
Arch. Int. Med. 86, 797, (1950).
- 113.) ders.:
Some recent studies of porphyrin metabilism and porphyria!
Lancet 1951, I, 539 - 543.
- 114.) Watson, C. J., R. de Mello, S. Schwartz, V. E. Hawkinson, I. Bossenmaier
Porphyrinprecursors and chromogens in urine, blood, bile and faeces.
J. Labor. a. Clin. Med. 37, 831 - 842, (1951),
- 115.) Watson, C. J., V. E. Hawkinson, I. Bossenmaier:
Some studies of nature and clinical significance of porphobilinogen.
Arch. Int. Med. 93, 643 - 657, (1954).
- 116.) Watson, C. J., E. A. Larson:
The urinary coproporphyrins in health and disease.
Physiologic. Review 72, 478 - 510, (1947). Baltimore.
- 117.) Watson, C. J., S. Schwartz:
The excretion of zinc-uroporphyrin in idiopathic porphyria.
J. Clin. Invest. 20, 440, (1941).
- 118.) Weatherall, M.:
Drugs and porphyrin metabolism.
Pharmacol. Rev. Baltimore 6, 133 - 158, (1954).
- 119.) Wehrle, J.:
Akute Porphyrrie mit besonderer klinischer Symptomatik. (Myasthenie,
Anfallsgeschehen, Guillain-Barré'sches Liquorsyndrom.)
Nervenarzt 26, 69 - 71, (1955).
- 120.) Weiss, H.:
Zur Kenntnis der Porphyrinkrankheiten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 149, 255, (1925).
- 121.) Hinsberg, K., W. Rodewald:
Über die Wirkung von Porphyrin auf die Hypophyse, besonders auf die
Melanophorenhormonausschüttung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 191, 1 - 11, (1938).

- 122.) Weissbecker, L. in
Krankheiten des endokrinen Systems und der Stoffwechselfunktion.
In Lehrbuch der inneren Medizin. Herausgeg. von L. Heilmeyer.
Springerverlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955.
- 123.) With, T. K., H. C. A. Petersen:
Symptomatic uroporphyrria.
Lancet 1954, II, 1148 - 1151.
- 124.) Trostdorf, E.:
Vegetativ-thalamische Erscheinungen bei akuter Porphyrie.
(Beitrag zur Klinik der akuten Porphyrie.)
Dtsch. Zschr. Nervenheilk. 170, 130 - 159, (1953).
- 125.) Weilmeyer, L. u. H. Begemann in
Handbuch der Inneren Medizin
Springerverlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951,
4. Auflage, II. Band, S. 833.
- 126.) Kämmerer, H. in
Handbuch der Inneren Medizin
Springerverlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954,
4. Auflage, Band VI, 1, S. 580 u. 405.
- 127.) Lübbers, P. in
Allergie. Herausgeg. von K. Hansen,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957. S. 881 u. 863
- 128.) Boch, H. E.:
1. c. S. 570.
- 129.) Bingold, K. in
Handbuch der inneren Medizin
Springerverlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952.
4. Auflage, Band I, 1. S. 1053.

Lebenslauf

Ich, Walter Hartmut Otto-Staats B o h n e , wurde am 3. IX. 1933 als Sohn des Facharztes für Orthopädie Dr. Otto-Staats Bohne und seiner Ehefrau Hilde geb. Goerlitz in Magdeburg geboren. Von dort wurde ich im Jahre 1944 wegen häufiger Luftangriffe nach Celle evakuiert, wo ich das Gymnasium besuchte. 1945 fand mein Vater einen neuen Tätigkeitsbereich in Volmarstein (Ruhr). Dorthin siedelten wir im Jahre 1946 über, und ich besuchte nun das Albrecht-Dürer-Gymnasium in Hagen (Westf.) Nach Ablegung der Reifeprüfung am 27. II. 1953 begann ich das Medizinstudium in Göttingen. Nach zwei Semestern wechselte ich nach Tübingen über und bestand dort nach weiteren drei Semestern am 1. VIII. 1955 das Physikum.

In den Ferien famulierte ich in der Orthopädischen Klinik in Volmarstein. Im Sommer 1956 ging ich nach München, wo ich im Herbst mit der Arbeit an meiner Dissertation begann. Während eines Teils der Sommerferien 1956 und 1957 war ich bei Bekannten in England. Den Rest der Ferien verbrachte ich als Famulus im Allgemeinen Krankenhaus in Hagen und im Knappschafts-Krankenhaus in Bochum-Langendreer.

Während der letzten drei Semester studierte ich in Tübingen, wo ich mich auch zum Staatsexamen meldete. Ich beendete das Staatsexamen am 19. II. 1959 und bestand nach einem kurzen Urlaub in meiner Heimat die mündliche Doktor-Prüfung am 20. III. 1959.

Ich danke Herrn Professor Dr. Dr. G. Bodechtel für die freundliche Übernahme des Korreferates. Herrn Professor Dr. H. Ley danke ich für das Interesse, das er an meiner Arbeit genommen hat, für seinen Rat und seine Mühe, die er bei der Korrektur der Arbeit hatte.

